

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В СООТВЕТСТВИИ С
ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
Международное бюро



(43) Дата международной публикации:
20 февраля 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Номер международной публикации:
WO 03/014770 A2

(51) Международная патентная классификация⁷: G02B

(21) Номер международной заявки: PCT/RU02/00371

(22) Дата международной подачи:
6 августа 2002 (06.08.2002)

(25) Язык подачи: русский

(26) Язык публикации: русский

(30) Данные о приоритете:
2001121823 6 августа 2001 (06.08.2001) RU

(71) Заявитель и

(72) Изобретатель: ЖАРОВ Владимир Павлович
[RU/RU]; 115409 Москва, Кантемировская ул., д.
18, корп. 3, кв. 505 (RU) [ZHAROV, Vladimir
Pavlovich, Moscow (RU)].

(81) Указанные государства (национально): AE, AG, AL,
AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, EC, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,

OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (регионально): ARIPO пат-
ент (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский патент (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), европейский патент
(AT, BE, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), патент
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Декларация в соответствии с правилом 4.17:

Об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))
только для US.

Опубликована

Без отчёта о международном поиске и с повтор-
ной публикацией по получении отчёта.

В отношении двухбуквенных кодов, кодов языков и дру-
гих сокращений см. «Пояснения к кодам и сокращениям»,
публикуемые в начале каждого очередного выпуска Бюл-
летеня РСТ.

(54) Title: OPTICAL METHOD AND DEVICE FOR SPATIALLY MANIPULATING OBJECTS

(54) Название изобретения: ОПТИЧЕСКИЙ МЕТОД И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ МАНИ-
ПУЛЯЦИИ ОБЪЕКТАМИ

(57) Abstract: The invention relates to technical physics and can be widely used for chemistry, electronic engineering, optical engineering, material science, nanotechnology, biotechnology, medicine, theatre, advertising and deals with a spatial manipulation of various objects starting with individual cells and biomolecules ranging to metallic and dielectric particles in gases and liquids, including biomedica and biotissues. The inventive method and corresponding devices make it possible to dynamically form thermal and/or acoustical gradients in a medium near a sample which are sufficient for displacing and spatially fixing said object in a specified volume. Said method involves certain spatial geometry of an optical beam (flat, cylindrical, etc.) and a temporal operation mode of an optical source, in particular a pulse-periodic or continuous power modulation radiation. The devices using optical fibres and acoustical lenses and involving the use of additional absorbing constituents to be added into the irradiated medium are also disclosed. The embodiments for the practical use of said invention including photoacoustic pliers, a photoacoustic tunnel and a photoacoustic trap using various lasers are disclosed. Said invention is characterised in that it enables manipulation of the spatial position of individual particles and the array of particles, including the fixation thereof in any specified position, and the motion thereof in any direction at any speed. The particles are not exposed to rigorous requirements with respect to optical properties (they can have any refractive index, be nontransparent), the size and weight thereof, the manipulation being carried out without a direct irradiation of the particle, thereby excluding the possibility of radiation damage thereof.

[Продолжение на след. странице]



WO 03/014770 A2



(57) Реферат: Изобретение относится к области технической физики с широкой областью возможных применений в химии, электронике, оптике, материаловедении, нанотехнологии, биотехнологии, фармакологии, биологии, медицине, театральных представлениях, области рекламы и касается манипуляции пространственным положением объектов различного типа от одиночных клеток и биомолекул до металлических и диэлектрических частиц, находящихся в газах или жидкостях, включая различные биосреды и биоткани. Предложен способ и соответствующие устройства, которые позволяют обеспечить динамическое формирование термических и/или акустических градиентов в среде около образца, достаточных для передвижения и пространственной фиксации этого объекта в заданном объеме. Это достигается за счет определенной пространственной геометрии оптического пучка (плоской, цилиндрической и т.п.) и временного режима работы оптического источника, в частности, импульсно-периодического или непрерывного с модуляцией мощности излучения. Описаны устройства с использованием оптических волокон и акустических линз, в которых предусмотрено также использование дополнительных поглощающих компонентов, добавляемых в облучаемую среду.

Рассмотрены различные варианты практической реализации предлагаемого изобретения, включая фотоакустические щипцы, фотоакустический туннель и фотоакустическую ловушку с использованием различных лазеров. Достоинством предлагаемого изобретения является возможность манипулирования пространственным положением как отдельных частиц, так и массива частиц, включая их фиксацию в любом заданном положении, их движение в любом направлении с любой скоростью, причем к частицам не предъявляется жестких требований как по оптическим свойствам (они могут иметь любой показатель преломления, быть непрозрачными), так и по размерам и весу, причем манипуляция осуществляется в отсутствии прямого облучения частицы, что исключает возможность их лучевого повреждения.

ОПТИЧЕСКИЙ МЕТОД И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ МАНИПУЛЯЦИИ ОБЪЕКТАМИ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

5 Область техники.

Изобретение относится к области технической физики с широкой областью возможных применений в химии, электронике, оптике, материаловедении, нанотехнологии, биотехнологии, фармакологии, биологии, медицине, театральные представления, области рекламы, и касается манипуляции пространственным положением объектов различного типа от
10 одиночных клеток и биомолекул до металлических и диэлектрических частиц, находящихся в газах или жидкостях.

Предшествующий уровень техники.

Достаточно хорошо известны многочисленные методы манипуляции отдельными объектами с помощью механических приспособлений типа микропинцетов, щипцов, микроигл и
15 т.п. Недостатком подобных методов является необходимость механического контакта указанных приспособлений с объектом. В случае малых объектов с характерными размерами порядка единиц микрон управление ими представляет достаточно сложную задачу. При этом существует опасность механического повреждения или деформации таких объектов, внесения нежелательных загрязнений, или “прилипания” объекта к поверхности инструмента. Особенно
20 критичны перечисленные проблемы для случая работы с микробиообъектами. Альтернативным решением для фиксации и изменения пространственного положения различных объектов является использование различных типов излучений от ультразвука до лазера. Наибольший прогресс был достигнут в результате создания так называемого «оптического пинцета (щипцов)», принцип работы которого основан на использовании эффекта давления света. Этот
25 эффект обеспечивает при сильной фокусировке излучения непосредственно на объект формирование оптических градиентных сил, удерживающих облучаемые частицы вблизи фокуса. В качестве источника излучения используется лазер, работающий в непрерывном режиме [1-3]. Примером управляемых частиц могут служить диэлектрические прозрачные сферы с размером от 20 нм до десятков мкм или биологические объекты: вирусы, бактерии,
30 клетки. Этим устройствам, выпускаемым коммерчески [4] и нашедшим широкое применение в различных областях медицины и биологии, тем не менее присущи определенные недостатки. Для создания достаточных удерживающих градиентных сил необходима фокусировка лазерного луча с помощью микрообъективов с большой апертурой, что резко уменьшает объем зоны, в пределах которой можно манипулировать биобъектами. Данный метод применим в основном к
35 прозрачным объектам, показатель преломления которых превышает показатель преломления окружающей среды. Таким образом, эти устройства не могут быть использованы для манипуляции с объектами, имеющими показатель преломления, близкий к показателю преломления среды, или с сильно поглощающими или полностью непрозрачными для излучения

объектами. Использование сфокусированного на объект излучения (до 5-10 МВт/см²) может привести к непредсказуемому влиянию на биообъекты сопутствующего теплового или фотохимического воздействия. Это воздействие может быть частично снижено при использовании лазеров ближнего инфракрасного диапазона (примерно 700-900 нм), где
 5 большинство биологических молекул имеет минимальное поглощение. Однако даже в этой области локальное поглощение на отдельных хромофорах может привести к сильному локальному перегреву. Кроме того, оптические градиентные силы очень малы (единицы пикоНьютон), что позволяет манипулировать с их помощью прозрачными частицами с размером не больше нескольких десятков микрон.

10 Известны также методы и соответствующие устройства, в которых возможность принудительного движения поглощающих излучение частиц реализована на основе их облучения мощным импульсным лазерным излучением. В одном из этих методов, предложенных для очистки различных поверхностей, отрыв частиц пыли от поверхности достигается из-за резкого теплового расширения облучаемой частицы [5]. В другом методе
 15 ассиметричной лазерной абляции частицы ее неизотропное облучение (например, только с одной стороны) приводит к быстрому тепловому испарению части частицы или образованию плазменного факела и, как следствие, к формированию эффекта отдачи, что заставляет частицу двигаться в направлении, противоположном направлению выброса продуктов абляции [6]. Движение отдельных частей объекта возможно в результате создания давления под влиянием
 20 поглощения лазерного излучения внутри самого образца. В частности, в одном из технических решений излучение лазера через отверстие в твердом образце, проделанном самим же лазером, направлялось вглубь образца и, благодаря сильному поглощению в образце и сопутствующей абляции, создает значительное внутреннее давление, под влиянием которого образец раскалывался на отдельные части, которые разлетались в разные стороны [7]. Скорость
 25 движения зависит от массы отдельных фрагментов. Помимо поступательного движения, отдельные фрагменты в результате формирования несимметричных моментов энергии приобретают также вращательное движение. В другом решении лазерное излучение поглощается в малом замкнутом объеме жидкости (играющем роль самого образца), которая в силу возникающего гидростатического давления выбрасывается с большой скоростью через
 30 небольшое отверстие в ограничивающей объем стенке [8]. В другом устройстве лазерное излучение (импульсный азотный лазер) вначале используется для изоляции выбранных микрообразцов от окружающей их ткани путем лазерной резки (испарения) части ткани вокруг образца, расположенного на подложке [9]. Затем лазерный импульс повышенной мощности облучает выделенный образец через прозрачную подложку, в результате чего образец с
 35 ускорением покидает подложку и попадает в расположенную на некотором расстоянии от подложки чашечку или другую подложку. Авторы полагают, что механизм такого катапультирования основан на оптическом давлении. Однако более простое объяснение может

закключаться в том, что при резком нагреве поверхности образца и его частичной абляции создаются реактивная сила и импульс отдачи, приводящие образец в движение. Определенным недостатком всех рассмотренных оптических методов и их различных модификаций [10-13] является необходимость прямого облучения образца или его части высокоинтенсивным излучением, что может привести к изменению его свойств или повреждению. Кроме того, использование этих методов по предложенным схемам позволяет обеспечить только большое, как правило, слабо контролируемое ускорение частиц. То есть вопрос удержания этих частиц или точной манипуляции их пространственного положения, включая целенаправленное медленное передвижение в любом заданном направлении, решен не был.

От этого недостатка свободны методы, основанные на использовании энергии ультразвука (УЗ) для передвижения частиц [14-17]. Однако эти методы требуют размещения вблизи частиц источников УЗ волн, или наличия дополнительной камеры, к стенке которой пристыковываются эти источники, выполненные, например в виде линейки пьезоэлектрических элементов. Все эти методы относительно сложны и требуют тщательной синхронизации работы отдельных источников или их перемещения, что создает определенные трудности при их практической реализации. Кроме того, в этих методах трудно обеспечить высокую точность манипуляции частиц из-за технической сложности создания акустических микролинз для формирования малой длины волны УЗ колебаний. Кроме того, эти методы не позволяют управлять одновременно несколькими частицами.

Наиболее близким по технической сущности является решение [18], в котором предлагается оптический пинцет (щипцы) для манипуляции отражающими объектами. В нем осуществляется фокусировка излучения на частицу вблизи ее поверхности. В качестве источника излучения используется лазер в непрерывном режиме, создающий градиентные силы вблизи поверхности образца благодаря описанному выше эффекту давления света. Наличие среды вокруг объекта не является принципиально необходимой. Так как силы при этом являются отталкивающими, а не удерживающими, как в случае прозрачных частиц с более высоким показателем преломления, то для удержания частицы в заданном положении предложено было использовать высокоскоростное сканирование лазерного пучка вокруг частицы. Недостатком этой схемы является сложность технической реализации, требующей, в частности, использование дополнительного сканирующего зеркала. Технически проще использовать одновременно три пучка, равномерно расположенных по периметру частицы [19]. Для реализации этой схемы можно использовать известные методы расщепления одного луча на несколько. Однако прототипу присущи многие недостатки вышеописанных схем оптических щипцов.

Целью данного изобретения является исключение указанных недостатков, т.е. создание способа и соответствующего устройства, обеспечивающих возможность оптического манипулирования пространственным положением как отдельных частиц, так и массива частиц,

в отсутствии их прямого облучения для исключения возможности их лучевого повреждения. При этом к частицам не предъявляется жестких требований как по оптическим свойствам (они могут иметь любой показатель преломления, быть непрозрачными, сильно поглощающими и т. п.), так и по размерам, и весу. Под манипуляцией понимается их принудительное движение в
 5 любом направлении, с любой скоростью, захват и фиксация частиц в любом заданном положении, разделение частиц, которые находились в контакте (в связи с адгезией, агрегацией, проявлением молекулярных сил сцепления и т.д.), сепарация и т.п.

Поставленная цель достигается тем, что в способе манипуляции объектами путем фокусировки оптического излучения в область пространственного расположения объекта, оптическое излучение фокусируется в среду вблизи поверхности объекта. При этом параметры
 10 оптического излучения и среды выбираются такими, чтобы обеспечить в результате взаимодействия излучения со средой формирование в ней сил, действующих на объект и приводящих его в любое заданное по характеру движение или, наоборот, удерживающих объект. При подборе параметров излучения (длины волны, энергии или мощности излучения) и режима
 15 облучения (импульсный с одиночными или повторяющимися импульсами, непрерывный, модулированный и т.п.) могут учитываться при необходимости также и параметры объекта, в первую очередь, его оптические и акустические свойства, а также размеры и форма. Геометрическая форма оптического пучка (пятна) и пространственное распределение (профиль) плотности энергии (интенсивности) оптического излучения в пределах указанного пятна
 20 выбираются, исходя из характера требуемой манипуляции. Например, при асимметричном характере возникающих сил, результирующая сила приводит объект в движение. И, наоборот, симметричный характер сил (результирующая сила, действующая на объект, равна нулю) обеспечивает его удерживание в заданной пространственной области. В последнем случае перемещение объекта осуществляется путем перемещения оптического пучка по отношению к
 25 среде или путем перемещения среды по отношению к оптическому пучку.

Одну из главных ролей в манипуляции играют сформированные с помощью оптического излучения тепловые и/или акустические градиенты в среде в непосредственной близости от объекта. Градиенты могут возникать в результате обычного оптического поглощения (если среда поглощающая) с последующим преобразованием поглощенной энергии в силу
 30 безызлучательных переходов в тепло. Они могут возникнуть при оптическом пробе (для случая слабопоглощающих жидкостей) мощного лазерного сфокусированного импульсного излучения, возникающем в результате ионизации и формирования плазмы, которая поглощает часть оптического излучения. В итоге формируются значительные тепловые и, как следствие, акустические градиенты, сопровождающиеся мощными ударными волнами. Из-за явления
 35 электрострикции могут также формироваться акустические градиенты в слабопоглощающих средах без значительных тепловых эффектов. В свою очередь, указанные градиенты, в зависимости от их величины, пространственного распределения и временной формы, приводят

к формированию различных физических сил, действующих на объект. Причиной этих сил может быть обычное тепловое расширение нагретого объема как целого, или только его части, или только тонкого нагретого слоя на границе объема. Расширенный нагретый слой будет работать как поршень (поршневая модель), толкающий объект. При достижении температуры

5 испарения облучаемой жидкости из-за процесса парообразования формируются пузыри, которые при расширении могут толкать объекты или вовлекать в движение соприкасающуюся жидкость. Сформированный таким образом поток действует на объект. При схлопывании пузырей, образуются мощные вторичные акустические волны также действующие на объект. Таким образом возникают акустические волны, которые приводят к формированию сил

10 акустического давления, действующих на объект. Оптический пробой, возникающий из-за сильного локального разогрева жидкости, также приводит к образованию пузырей, причем благодаря импульсному характеру и малой длительности оптического импульса формируются кавитационные явления, усиливающие действие отмеченных сил. Описанные явления приводят также к формированию акустических и конвекционных потоков и импульсных струй,

15 действующих на объект и вовлекающих его в движение. Особенно сильное влияние подобных эффектов проявляется при их формировании вблизи объекта в случае взрывного характера испарения или при облучении подложки, расположенной рядом с объектом. С одной стороны, отмеченные потоки могут вызывать нестабильность в управлении объектами, с другой стороны, они могут быть целенаправленно использоваться для управления объектами, особенно в случае

20 их больших размеров. Локальный нагрев может также привести к появлению сил радиометрического давления, которые, в зависимости от локализации, пространственной ориентации и степени симметрии по отношению к объекту, могут использоваться для его управления. Асимметричный нагрев может привести также к асимметрии броуновского движения, которое может быть использовано при манипуляции относительно малых частиц.

25 Помимо облучения среды около объекта, возможно также облучение, когда часть излучения попадает на небольшую часть поверхности объекта. Параметры излучения могут выбраны так, чтобы не повредить объект. В этой схеме результирующая сила будет определяться разностью сил, формируемых в среде и на объекте. Это разность будет зависеть от асимметрии тепловых эффектов в среде и облученной части объекта, включая асимметричное

30 тепловое расширение части объекта, испарение небольшой его части или испарение среды, соприкасающейся с нагретой частью объекта, абляции на поверхности объекта, приводящей к механическому эффекту отдачи или асимметрии радиационных эффектов. Возможно также появление асимметричных акустических и конвекционных потоков и струй. Уникальная возможность появляется при согласовании параметров оптического пучка, среды и самого

35 объекта за счет формирования вокруг него или непосредственно в нем симметричных сил, которые при относительном движении оптического пучка или среды формируют несимметричное распределение, которое заставляет объект двигаться к области фокуса пучка.

Возможно, такой эффект имеет место и в обычных оптических пинцетах [1-2] для случая поглощающих объектов, когда радиометрические или какие-либо другие тепловой природы силы доминируют над чисто оптическими градиентными силами.

Для реализации предлагаемого способа манипуляции предлагаются следующие формы светового пучка около объекта: одиночное световое пятно; узкая прямоугольная полоска (линия); дуга окружности; полусерп или световое кольцо вокруг объекта (лучший пример выполнения) ; сплошное световое пятно с интенсивностью излучения, уменьшающейся к центру; световое кольцо, в центре которого имеется отдельное световое пятно; или их комбинация. Распределение энергии в световом пучке может быть непрерывным или дискретным, то есть состоящим из отдельных световых пятен, полосок, полусерпов, дуг окружности или их различных комбинаций.

Одним из частных, но очень важных случаев является использование формы светового пятна в виде кольца или его части. При этом параметры оптического излучения и среды выбираются такими, чтобы обеспечить формирование сфокусированных акустических или ультразвуковых (УЗ) волн, направляемых на объект. Это является аналогом акустического пинцета [14] по техническому результату хотя формирование УЗ волн происходит с помощью оптического излучения. Предложенный способ имеет ряд преимуществ, в том числе дистанционный характер генерации УЗ волн (образуется своеобразная виртуальная опто-акустическая линза цилиндрической или любой другой геометрии) и легкость манипуляции за счет изменения параметров оптического излучения.

Оптическое излучение может использоваться как в виде одного светового пучка отмеченной выше пространственной геометрии, так и в виде двух или трех пересекающихся пучков. В случае цилиндрической геометрии пучков, объект находится внутри области их пересечения. Размер этой области может меняться за счет изменения диаметра пучков или угла между их оптическими осями.

Помимо традиционной линзовой или зеркальной техники, подвод оптического излучения к объекту может осуществляться с помощью одного или нескольких оптических световодов. Они могут быть расположены в пространстве различным образом: два световода напротив друг друга, несколько световодов, расположенных веером вокруг объекта, в виде гребенки или в одном направлении и т. п. Основным требованием при этом будет подвод излучения в заданные зоны так, чтобы обеспечивалось формирование необходимых сил, обеспечивающих движение объекта в заданном направлении или фиксацию его в заданной области.

Среда, в которой находятся объекты, может быть в принципе любой, так как подбором параметров излучения можно обеспечить формирование заданных сил в любой пространственной области. Например, среда может быть непоглощающей или слабопоглощающей, а необходимое поглощение в ней обеспечивается за счет включения в состав среды поглощающих компонентов различной природы. Эти компоненты могут вводиться

в среду до начала манипуляции или во время манипуляции непрерывно или дискретно. В непоглощающую или слабопоглощающую среду рядом с объектом может помещаться дополнительный поглощающий оптическое излучение элемент или несколько таких элементов. Этот элемент может иметь практически любую форму, например, в виде тонкой пластины, проволоки, нитей, микросфер, микроцилиндров. Затем оптическое излучение фокусируется на этот или эти элементы, которые ориентированы в пространстве таким образом, чтобы возникающие силы действовали на объект и приводили его в движение в заданном направлении. В качестве среды могут использоваться различные поглощающие излучение жидкости, газы, гели, различные биологические среды, например, содержимое тканей и клеток, твердые подложки с жидкой или газовой средой над их поверхностью.

Оптическое излучение может фокусироваться во внутренние полости биологических тканей (ротовой, ушной и других зон), а также непосредственно в сами ткани и биоструктуры (различные сосуды и лимфоузлы, глаза и т. д.). Отдельной большой областью применения является манипуляция как отдельными клетками, так и различными эндогенными внутриклеточными структурами типа отдельных органелл, митохондрий, ядер, хромосом. Возможна манипуляция также любыми экзогенными (внесенными извне) элементами типа газовых пузырьков, различных химических соединений и лекарств, находящихся в свободном, агрегированном или капсулированном состоянии. Они могут быть также прикреплены к различным микроносителям в виде микрокапсул, липосом, неметаллических и металлических микросфер, различных флуоресцентных зондов или фототермических (поглощающих) проб.

Предлагаемые способы манипуляции включают равномерное или ускоренное движение одиночных объектов в заданном направлении, как от лазерного пучка, так и по направлению к нему, удерживание их в заданном положении, отделение объектов друг от друга или от подложки, или селективную сортировку и селекцию различных объектов с различными параметрами, такими как плотность, геометрические размеры, акустические и оптические характеристики. Сортировка объектов может обеспечиваться за счет наведения оптическим излучением стоячих акустических волн в замкнутом объеме различной пространственной геометрии: цилиндрической, сферической, или в форме параллелепипеда и куба. При этом генерация акустических волн осуществляется за счет поглощения оптического излучения в стенках, ограничивающих указанный объем, или расположенной внутри этого объема среды, причем оптическое излучение может быть сформировано в виде одного пучка или периодической пространственной структуры, возникающей в результате интерференционных или голографических эффектов.

Нагрев поглощающей излучения жидкости оптическим излучением может осуществляться либо на ее поверхности (для случая сильного поглощения), либо в объеме (для случая относительно слабо поглощающей жидкости). При этом выбирая режим излучения и форму оптического пучка можно реализовывать направленную тепловую конвекцию различного типа,

например, движение жидкости в радиальном направлении относительно оптического круглого пучка, движение жидкости к центру расположенных по окружности отдельных оптических пучков. Может формироваться круговое движение за счет последовательного во времени облучения отдельных зон, расположенных по периферии объекта, или за счет кругового движения самих пучков. В итоге объекты приходят в соответствующее движение или, наоборот, их положение фиксируется за счет симметричного притока жидкости от периферии к центру, в частности, при использовании оптического пучка кольцевой геометрии. Таким образом можно формировать микрововороты на поверхности или в объеме жидкости или «микроторнадо» в газах.

В описанных способах может использоваться как непрерывное оптическое излучение, так и модулированное по интенсивности излучение в широком диапазоне частот модуляции (от сотых Гц до единиц ГГц).

Предлагаемые способы могут реализоваться с помощью различных устройств. Устройство для оптической манипуляции положением объектов в среде включает источник оптического излучения, оптическую систему, систему пространственного перемещения объекта в среде, связанную с оптической системой и/или с передвижным столиком, на котором может находиться объект. В этом устройстве источник оптического излучения работает в непрерывном режиме излучения и для модуляции интенсивности излучения введен модулятор оптического излучения. Альтернативным решением является выбор источника излучения, работающего в импульсном режиме. Оптическая система вместе с составляющими ее элементами и/или дополнительный оптический блок, расположенный за основной оптической системой, выполнены таким образом, чтобы обеспечить заданное распределение излучения в среде вблизи объекта, и может включать линзу или систему линз, диафрагмы, пространственный фильтр, голографические элементы, дифракционные элементы, оптические элементы для пространственного сканирования светового пучка вокруг объекта, один или несколько гибких световодов. Длина волны оптического источника и оптические параметры и состав среды выбраны таким образом, чтобы обеспечить поглощение излучения в самой среде. Временные и энергетические параметры оптического источника выбираются исходя из условия обеспечения динамического формирования термических и акустических градиентов в среде около объекта. Эти градиенты в свою очередь напрямую или через сопутствующие эффекты обеспечивают силовое воздействие на этот образец, достаточное для его перемещения в требуемом направлении с заданной скоростью или фиксации этого объекта в требуемом объеме.

Параметры оптической системы или указанного дополнительного оптического блока выбирают таким образом, чтобы обеспечить в среде вблизи объекта распределение световой энергии в виде одиночного светового пятна и/или узкой прямоугольной полосы и/или дуги окружности и/или в виде полусерпа и/или в виде светового кольца вокруг объекта и/или в виде сплошного светового пятна с интенсивностью излучения, уменьшающейся к центру и/или в виде

светового кольца вокруг объекта и/или в виде светового кольца, в центре которого имеется отдельное световое пятно, причем распределение энергии в них может быть как непрерывным, так и дискретным, то есть состоящим из отдельных световых пятен, полосок, полусерпов, дуг окружности или их различных комбинаций.

5 В качестве оптических элементов могут использоваться цилиндрические линзы или сфероцилиндрические линзы, одна или нескольких оптических пластин с регулируемым углом наклона по отношению к оптической оси основной оптической системы, или различная комбинация этих элементов.

10 Между основной оптической системой или дополнительным оптическим блоком и объектом могут быть введены дополнительные оптические элементы, расположенные в среде вблизи объекта. Эти элементы могут представлять собой оптически прозрачную для излучения пластину или аналогичную пластину с поглощающим покрытием на поверхности, обращенной к объекту, или аналогичную первой пластину с дополнительной поглощающей пленкой на указанной поверхности, или только одну поглощающую пленку, при этом плоскости указанных
15 элементов расположены перпендикулярно оптической оси указанного блока.

Для генерации акустических колебаний, воздействующих на объект, может использоваться лазерное излучение. Для этого рядом с объектом размещается акустическая линза, ориентированная в пространстве так, что излучение попадает на входную поверхность линзы, а фокус линзы совпадает с положением объекта. На входную или выходную поверхность
20 линзы наносится поглощающее покрытие. В случае использования источника непрерывного излучения предусмотрено введение дополнительного блока изменения частоты модуляции интенсивности излучения, связанного с основным модулятором. При использовании импульсного излучения в функции указанного блока входит изменение частоты повторения оптических импульсов. Эта частота определяет соответствующую частоту (длину волны)
25 акустической волны, воздействующей на объект. Изменение частоты необходимо для пространственного перемещения объекта за счет пространственного смещения фокуса акустической линзы, положение которого зависит от частоты (длины волны) акустических колебаний. Альтернативным решением является введение блока механического перемещения линзы, связанного с этой линзой.

30 Предлагается также объединить отдельные акустические линзы, собранные в линейку, а оптическую систему выполнить так, чтобы она обеспечивала формирование несколько световых пучков, каждый из которых попадает на соответствующую линзу. Кроме этого, вводится блок фазовой задержки, соединенный с каждой из линз и источником излучения. Все эти меры необходимы для обеспечения работы линейки акустических линз в режиме фазовой
35 акустической антенны.

В качестве одного из технических решений предлагается ввести еще один дополнительный оптический блок, который связан с оптической системой или первым блоком.

Этот блок может быть выполнен в виде светоделительных пластинок и/или дифракционных элементов и/или световодов, сориентированных в пространстве так, чтобы обеспечивалось разделение основного светового пучка на несколько. В свою очередь, эти пучки могут быть расположены под углом друг относительно друга. В частности, пучки могут быть направлены под прямым углом или навстречу друг другу. В последнем случае пучки могут располагаться как соосно, так и параллельно со смещением друг относительно друга. Фокусы отдельных пучков могут совпадать, лежать в одной плоскости или быть смещенными вдоль оптической оси относительно друг друга.

За счет согласования параметров дополнительного оптического блока с параметрами основной оптической удастся создать в среде около объекта любое трехмерное распределение энергии, например, в виде одиночного цилиндра и/или вогнутой линзы, и/или сферы с объектом внутри этой сферы, и/или двух пересекающихся цилиндрических пучков с объектом внутри области их пересечения, и/или периодических пространственных решеток с различным шагом от единиц микрон до нескольких миллиметров. Создание необходимого пространственного распределения излучения может быть обеспечено как выбором соответствующих параметров оптики, так и введением дополнительных источников оптического излучения с независимыми основными оптическими системами и дополнительными оптическими блоками.

Одним из возможных применений предлагаемого изобретения является манипуляция объектами внутри различных трубок. Для практической реализации этого предлагается использовать трубки с оптически прозрачными стенками. Оптическая система обеспечивает заданное распределение световой энергии внутри трубки, причем световой пучок может быть сориентирован относительно оптической оси трубки как перпендикулярно, так и параллельно. В таких схемах возможно использование различных пространственных конфигураций оптических пучков, в частности, плоского пучка, расположенного перпендикулярно оси трубки, двух плоских пучков, между которыми находится объект, цилиндрического оптического пучка или их различных комбинаций.

Для перемещения объекта вдоль оси трубки предлагается ввести дополнительный модулятор, связанный с дополнительным оптическим блоком. Последний должен быть выполнен таким образом, чтобы обеспечить цилиндрическую геометрию светового пучка с сечением в виде кольца и независимой центральной частью. Дополнительный модулятор выполнен таким образом, чтобы обеспечивать модуляцию интенсивности только в центральной части светового пучка, независимую от модуляции периферической кольцевой части. В случае использования импульсного источника функции указанного модулятора сводятся к управлению временными и энергетическими параметрами излучения лишь в центральной части пучка.

Дополнительный оптический блок может быть выполнен также в виде оптического волокна, которое зафиксировано в пространстве с помощью дополнительного держателя так, чтобы конец волокна находился вблизи объекта. В самом держателе предусмотрено

дополнительное устройство для передвижения держателя вместе с волокном в любом заданном направлении. Возможно также использование нескольких волокон с различной пространственной ориентацией их дистальных концов вокруг объекта.

Предусматривается также вариант нанесения на торец волокна поглощающего покрытия или фиксации на нем поглощающего излучение специального наконечника. В другом варианте выполнения торец волокна имеет вогнутую поверхность и/или на указанной вогнутой поверхности нанесено поглощающее излучение покрытие. К торцу волокна может быть также пристыкована акустическая линза с поглощающим покрытием на входной плоской поверхности или на выходной вогнутой поверхности.

Типичным вариантом реализации изобретения является манипуляция объектами с использованием микроскопов, например, с инвертированной оптической системой. Объект в этом случае находится между покровными стеклами или сверху на оптически прозрачной подложке. Все элементы расположены на стандартном подвижном столике для прецизионного управления положением которого возможно использования джойстика.

Возможен вариант выполнения, при котором оптическая система вместе с дополнительным блоком обеспечивает такое распределение энергии света около объекта, при котором создается частичное соприкосновение пучка с объектом в одной или нескольких пограничных зонах или касание по всему периметру объекта.

Во всех перечисленных вариантах в качестве среды могут использоваться различные по свойствам и составу поглощающие излучение жидкости и/или газы, и/или смеси газов, и/или гели, и/или биологические среды. В частности, допускается схема, когда оптическая система обеспечивает заданное распределение излучения внутри среды типа живых биологических тканей или отдельных клеток, а в качестве объекта используется лекарство и/или капсулы с лекарством, выполненные, например, в виде липосом, и/или различные микроносители типа полистероловых микросфер с присоединенными к ним биологическими элементами, и/или различные флуоресцентные зонды, и/или фототермические пробы. В том случае когда исходная среда не поглощает излучение или поглощение является настолько слабым, что не позволяет создать достаточные для манипуляции объектами градиенты температуры и давления, необходимый уровень поглощения может быть обеспечен путем включения в состав среды поглощающих компонентов. Эти компоненты могут быть доставлены в область манипуляции с потоком газа или жидкости, причем эти потоки могут подаваться от соответствующих дополнительных блоков как непрерывно, так и дискретно во времени, то есть отдельными порциями. Допускается, в частности, использование аэрозольного потока. Специальные блоки для создания соответствующих потоков могут иметь различное пространственное расположение по отношению к оптическому пучку, обеспечивая, например, соосное или перпендикулярное направление указанных потоков относительно оси оптического пучка и различную пространственную геометрию этих потоков.

Помимо манипуляции объектами в объеме газовых или жидких сред изобретение допускает также управление ими на поверхности различных твердых тел, для чего оптическая система вместе с дополнительным оптическим блоком обеспечивают заданное распределение излучения в среде, соприкасающейся с поверхностью этих тел. В качестве примера твердых тел можно отметить полупроводниковые и оптические материалы, а в качестве задач соответственно управление объектами нанотехнологии, микроэлектроники, биотехнологии, химии, биологии, медицины и т.п.

В качестве источника излучения можно использовать самые разные источники излучения: лампы, светодиоды, лазеры. Можно использовать лазеры, работающие в непрерывном режиме излучения, которое модулируется по интенсивности с помощью модуляторов (механических, оптических, электро-оптических, акусто-оптических и др.) в широком диапазоне частот от единиц Гц до сотен МГц. Предполагается также использовать источники импульсного излучения с длительностью импульса от 10 сек до 10^{-15} сек. При этом, если это необходимо, вводится дополнительный блок, соединенный с этими источниками и обеспечивающий режим повторения отдельных импульсов в диапазоне от единиц Гц до сотен МГц и даже единиц ГГц. В качестве подобных источников могут использоваться многие известные газовые, твердотельные, полупроводниковые лазеры и лазеры на красителях, работающие в непрерывном и импульсных режимах (импульсный азотный лазер, полупроводниковые лазеры, работающие в ближнем инфракрасном диапазоне, неодимовый лазер (первая и вторая гармоника), гольмиевый и эрбиевые лазеры, лазер на сапфире, рубиновый лазер, лазер на углекислом газе с максимальным набором характерных для отмеченных лазеров длин волн).

Среда может находиться в контейнере с одной или несколькими прозрачными стенками. Например, это может быть акустический резонатор цилиндрической формы или имеющий форму параллелепипеда. Возбуждение резонатора может осуществляться за счет поглощения излучения в соответствующих поглощающих мишенях внутри контейнера или на поверхности его стенок.

Таким образом, предлагаемое устройство в отличие от прототипа позволяет обеспечить манипуляцию пространственным положением частиц, независимо от их оптических свойств без их повреждения оптическим излучением. Основным его отличием от различных вариантов оптических щипцов является то, что свет используется не для создания градиентных оптических сил из-за давления самого света, а для создания термических и акустических градиентов, импульсное или периодическое действие которых на объект приводит последний в движение. Во всех вариантах оптических щипцов, один из которых взят за прототип, используется непрерывное излучение лазеров без его модуляции. В данном изобретении предлагается использовать как импульсные источники, работающие в режиме повторения импульсов с необходимой частотой, так и источники непрерывного излучения, которое модулируется по

интенсивности для создания периодических термических и акустических волн, воздействующих на образец.

Источником акустических градиентов могут быть различные физические явления такие, как поглощение, электострикция, оптический пробой, образование плазмы, когерентное рамановское рассеяние и т. п. (см. например [20]). Наиболее универсальным и не требующим существенных энергетических затрат является фото-акустический эффект, возникающий в результате поглощения излучения и последующего резкого расширения нагретого излучением объема. Возникающее при этом изменение объема и смещение нагретого слоя приводит к формированию значительных механических сил, позволяющих значительно ускорить малые частицы, находящиеся поблизости от лазерного пучка, так что они могут пролететь даже несколько метров. Давление вблизи сфокусированного лазерного импульса, например, при оптическом пробое в воде при длительности импульса порядка пикосекунд может быть весьма существенным (до тысяч атмосфер [21]). Но для решения данной задачи достаточно иметь намного меньшее давление, регулировка которого возможна за счет плавного изменения энергетических параметров лазера, что позволяет в свою очередь манипулировать движением объектов в широком диапазоне скоростей, особенно при малых скоростях. Распространение как самих акустических волн, так и сопутствующих акустических потоков, и последующее их воздействие на биообъект приводит его в движение под действием как сил акустического давления, так и в результате вовлечения его в движение акустическими микропотоками. Температуры в области поглощения могут быть невысокими (порядка десятых и единиц градуса Цельсия). В принципе такие температуры не приводят к повреждению биологических структур. Кроме того, в предлагаемом устройстве градиенты температуры формируются не в самом объекте, а поблизости от него. В прототипе используется непрерывное излучение мощностью до сотен мВт, которое при сильной фокусировке непосредственно на биообъект (клетка, бактерия и т.п.) во многих случаях может видоизменить его структуру и привести к его повреждению.

Одной из особенностей предлагаемого изобретения является использование прерывистого потока излучения, формирующего периодическое действие градиентов давления. Наиболее эффективен режим генерации давления при использовании импульсного излучения в широком диапазоне длительностей от миллисекунд до пикосекунд и даже фемтосекунд, при котором температура в области взаимодействия излучения относительно мала, а величина возникающего давления достаточно велика. Однако давление может быть создано за счет модуляции мощности непрерывного излучения в широком диапазоне частот от единиц Гц до нескольких ГГц. С точки зрения разумного компромисса между эффективностью преобразования световой энергии в акустическую и простотой технической реализации наиболее предпочтительно использование ультразвукового (УЗ) диапазона частот (порядка 10-50 кГц).

Таким образом, лазер в данном решении используется для генерации УЗ колебаний, которые можно использовать далее в схемах, близких к “УЗ пинцету” [14-17]. Создание с

помощью микрооптических систем распределения света, близкого к геометрии микроакустических линз, позволит обеспечить формирование УЗ колебаний с очень малой длиной волны, теоретически даже меньшей, чем используемая длина волны света. Преимуществом такого метода генерации УЗ волн является легкость пространственного перемещения источника генерации этих колебаний в виде оптического изображения акустических линз, чего лишены чисто акустические системы формирования УЗ волн. Таким образом, в соответствии с предлагаемыми схемами, возможно создание "фотоакустических (ФА) пинцетов", которые в зависимости от акустических констант частиц будут или притягивать их к области фокусировки УЗ колебаний (разность между произведениями плотности на скорость звука в окружающей частицу среде и самой частицы положительная) или выталкивать частицы, если указанная разность отрицательна. Примером первых частиц являются газовые микропузыри, примером вторых - являются металлические и полистероловые шарики или отдельные клетки. Проще всего создать с помощью оптики цилиндрические ФА линзы, хотя и при создании вогнутых сферических линз не должно возникать принципиальных трудностей. В частности, можно использовать наложение двух цилиндрических линз с взаимно перпендикулярными осями. В случае сильно поглощающей среды достаточно легко создать акустическую линзу на поверхности жидкости за счет пространственного распределения интенсивности света в поперечном сечении пучка, например, с минимумом интенсивности в центральной части.

Интересно отметить, что в принципе можно использовать и немодулированное непрерывное излучение, которое в силу нагрева жидкости может привести к тепловой конвекции вблизи лазерного пучка. Эти микроконвекционные потоки могут вовлечь в движение достаточно легкие малые частицы. Особенно просто это можно реализовать при вертикальном расположении оптического пучка цилиндрической геометрии, при которой тепловой поток будут поднимать частицы вверх, а дополнительная модуляция интенсивности будет удерживать частицы в пределах этого пучка из-за акустических волн, возникающих в "стенках" цилиндрического пучка. Однако из-за достаточно высокого нагрева жидкости это может быть небезопасно для биобъектов.

Как отмечено выше, силы градиентного давления будут в большинстве случаев выталкивать частицу, а не притягивать ее. Поэтому для фиксации пространственного положения таких частиц, отталкиваемых силами акустического давления, требуется создание акустических градиентов, распределенных дискретно или равномерно вокруг частицы. В этом случае можно использовать уже известные решения по формированию нескольких световых пучков вокруг объекта, как минимум трех, или сплошного кольца, что ранее было предложено для оптических пинцетов [18-19]. Подобные схемы, например, в которых используются дифракционные элементы или системы отдельных оптических элементов, могут с небольшими модификациями использоваться и в данном изобретении. Однако при этом они основаны на

совершенно других по физической сущности и механизму эффектах, с другими источниками света и режимами их работы.

Отличие предлагаемого изобретения от аналогов, в которых используются, например, термические эффекты для удаления частиц с поверхности подложек [5], заключается в том, что в настоящем изобретении термические градиенты создаются вблизи одиночных объектов без непосредственного их облучения. Таким образом, отсутствует необходимость контакта объектов с дополнительной поверхностью. В отмеченном аналоге облучению подвергается сам объект и требуется его контакт с подложкой, чтобы резкое тепловое расширение частиц, индуцированное лазерным излучением, позволило создать ускорение, преодолевающее силы сцепления частицы с подложкой. Для этого необходимо использовать значительную энергию лазерных импульсов, приводящую даже к расплавлению металлических частиц. Таким образом в аналоге и других подобных устройствах нельзя управлять положением частицы. и, кроме того, предложенные механизмы ускорения требуют высоких энергий, приводящих к повреждению самого объекта.

Для создания акустических волн в предлагаемом изобретении используется эффект поглощения излучения в среде, непосредственно окружающей объект. Применительно к биологии и медицине в качестве такой среды обычно используется вода или другие физиологические растворители. Вода в видимой области 400-700 нм обладает относительно малым поглощением порядка 10^{-3} см^{-1} , тем не менее вполне достаточным для генерации значительных акустических эффектов при использовании лазерных источников излучения [20]. Кроме того, возможно использование лазеров УФ (азотного, эксимерных и т.п.) и ИК диапазона (полупроводниковые, неодимовый, гольмиевый, эрбиевый и др.), где поглощение воды и других растворителей несколько больше. В качестве оптических схем можно воспользоваться существующими многочисленными решениями, реализованными в инвертированных микроскопах, например, иммерсионную оптику, а также коммерчески освоенных оптических пинцетах (щипцах) [4] и системах лазерного микрорассечения биообразцов и их катапультирования [9].

Даже в простейшем случае одного пучка света, сфокусированного рядом с объектом, можно управлять как скоростью, так направлением движения частицы за счет перемещения светового пятна вокруг объекта. При этом подвод энергии может быть осуществлен с помощью оптического волокна. Последнее может использоваться как традиционное устройство для механической контактной манипуляции с частицей в отсутствии излучения, так и в акустическом режиме управления при включенном лазере. При выборе источника с сильным поглощением излучения в среде, акустические волны создаются непосредственно на выходе волокна, так как излучение поглощается в небольшой области, примыкающей к торцу волокна. При относительно слабом поглощении - для создания необходимых акустических волн используется или поглощающее покрытие на торце волокна, или на последний надевается специальный сильно поглощающий наконечник.

Удобнее управлять движением частицы при фокусировке излучения с помощью цилиндрической линзы в световое пятно в виде линии или с помощью специальной сфероцилиндрической оптики в пятно в виде серпа. Фиксация положения достигается, как уже отмечалось, за счет создания светового распределения в виде отдельных пятен или кольца
5 вокруг частицы. При этом радиус такого распределения может меняться в зависимости от размеры частицы или нескольких частиц, которые могут быть захвачены вместе. Подобная схема удобна для управления частицами в плоскости, некоторым приближением которой является объем между двумя покровными стеклами микроскопа. При большом расстоянии между этим стеклами, то есть при необходимости управления в объеме, необходимо
10 использовать два пучка, направленных под углом друг к другу. Величина захвата частицы зависит от угла между пучками и минимальна при взаимно-перпендикулярной ориентации цилиндрических пучков. Пересечение этих цилиндров создаст зону в области пересечения, в которой интенсивность отсутствует или минимальна. Частица захватывается такой своеобразной световой ловушкой, стенки которой постоянно излучают акустические импульсы,
15 и перемещается в требуемом направлении. При необходимости стыковки одной частицы с другой, в момент сближения частицы в световой ловушке с другой частицей излучение на короткий момент выключается для того, чтобы дать возможность частицам войти в соприкосновение, так как при включенном излучении вторая частица может отталкиваться акустическими импульсами от ближайшей части световой ловушки. Одна такая ловушка может
20 удерживать две или больше частиц внутри необлучаемого объема..

Создание двумерного или трехмерного температурного распределения в среде, например, биоткани, позволит управлять движением не только отдельных частиц, но и мелкодисперсным веществом и лекарствами. Например, таким образом можно управлять положением малой капсулы, в частности липосомой, с лекарством внутри даже одной клетки. Создание
25 температурного или акустического градиента в среде позволит управлять транспортом лекарств в биотканях и направлять его в нужную зону (мишень). Одним из механизмов такого управления является направленная термодиффузия.

Следует отметить, что в предлагаемом изобретении отсутствуют жесткие требования к качеству оптического пучка, так как требуется создать по существу только термический
30 градиент рядом с частицей. Кроме этого, допускается небольшое облучение самой частицы крылом светового пучка, мощность которого значительно меньше мощности излучения вблизи центра светового пятна. Оценки показывают, что для случая простейших достаточно легких биологических объектов энергетические параметры излучения будут меньше аналогичных параметров лазеров, уже широко используемых в оптических световых пинцетах. Это означает,
35 что в предлагаемом изобретении, во-первых, отсутствует опасность повреждения при случайном попадании излучения на частицу, во-вторых, появляется возможность использовать для перемещения частиц эффект частичного асимметричного ее расширения при облучении только

небольшой зоны частицы вблизи ее границы и, в-третьих, возможно совместное использование предлагаемого изобретения с уже существующими оптическими пинцетами. В последнем случае для реализации предлагаемой схемы необходимо будет обеспечить лишь дополнительную модуляцию лазерного пучка. Управление движением частицы за счет асимметричного теплового расширения только небольшой облучаемой части ее поверхности имеет преимущество по сравнению с известными ближайшими решениями[4, 9], так как воздействие носит неразрушающий характер и можно плавно управлять направлением перемещения за счет перемещения светового пятна по периметру частицы. Таким образом, возможен режим, при котором излучение направляется только на край частицы, которая в результате небольшого нагрева и сопутствующих эффектов расширения или радиационного давления приходит в движение.

Для удобства работы и определения положения светового пятна излучения может быть введен пробный пучок излучения видимого диапазона, совмещаемый с основным пучком. Такая схема полезна для первоначальной юстировки в отсутствии работы основного источника или когда излучение последнего невидимо для глаза, например, когда оно лежит в инфракрасной или ультрафиолетовой области спектра.

Таким образом, предлагаемое изобретение является более универсальным, т.к. появляется возможность управления положением любых частиц независимо от их оптических характеристик, причем действующую силу, а, следовательно, величину и скорости перемещения частиц можно довольно просто регулировать, меняя энергетические параметры используемых источников. Более всего подходят для этого лазерные источники, хотя, в принципе, могут использоваться и обычные источники, в том числе лампы, которые могут быть легко встроены в существующие микроскопы. Подобные схемы могут быть использованы для формирования пространственного распределения света в результате, например, интерференционных эффектов.

Краткое описание фигур чертежей.

Фиг.1 Общая схема устройства.

Фиг.2 Схемы с различной пространственной геометрией светового пучка: а- один пучок круглой в сечении формы ; б-одна световая полоска (линия) ; с- световой серп или дуга окружности ; д- отдельные световые пучки вокруг объекта ; е-кольцевая форма светового пучка; ф-частичное попадание светового пучка на объект; г-комбинация двух или более световых полосок; h-комбинация световых дуг (или серпов).

Фиг.3 Схемы манипуляции объектами (частицами) с помощью фотоакустических (ФА) линз: а-оптическое изображение криволинейной линзы; б- ФА линза с генерацией УЗ колебаний на входной поверхности; с- ФА линза с генерацией УЗ колебаний на поверхности микролинзы; д- ФА линза на поверхности поглощающей жидкости; е-линейка ФА линз.

Фиг.4 Схема оптической манипуляции микрообъектами с помощью оптического волокна:

а-общая схема; б- схема с поглощающим покрытием на торце волокна; с- схема с дополнительным наконечником; d- оптическое волокно с фотоакустической линзой на торце; е- оптическое волокно с фотоакустической насадкой.

Фиг.5 Схема оптоволоконной (световодной) «клетки».

5 Фиг. 6 Схема фотакустического/фототеплового отрыва частицы от подложки.

Фиг. 7 Схема световой ловушки («клетки») с двумя цилиндрическими пучками (показано их осевое сечение).

Фиг. 8. Схемы с одним цилиндрическим пучком («ФА туннель»): а- использование вертикальных конвекционных потоков; б-использование дополнительного центрального пучка.для осевого ускорения
10 объекта.

Фиг. 9. Управление движением объекта в трубах.

Фиг. 10 Использование дополнительного потока поглощающего газа или жидкости:

Фиг.11 Управление объектами посредством светоиндуцированных микропотоков и
15 микроструй.

Фиг. 12 Манипуляция объектами на поверхности жидкостей.

Фиг.13 Светоиндуцированная направленная тепловая конвекция.

Фиг. 14 Оптоультразвуковая манипуляция объектами в резонансной камере.

Фиг. 15. Положение частиц до (а) и после (б) воздействия импульсным лазером.

20 Фиг Положение частиц до (а) и после (б) оптического воздействия вблизи дистального конца оптического волокна.

Фиг. 17 Положение частиц в трубке с жидкостью до (а) и после (б) оптического воздействия с помощью оптического волокна, пристыкованного к внешней поверхности трубки.

25 Фиг. 18 Положение частиц в трубке с жидкостью до (а) и после (б) оптического воздействия с помощью оптического волокна , расположенного в самой трубке.

Фиг. 19 Пространственное распределение частиц в тонком слое жидкости до (а) и после (б) воздействия импульсным лазером.

Изображенное на фиг.1 устройство работает следующим образом. Оптический источник 1, предпочтительно лазер, формирует оптический пучок 2, направляемый в среду 3, в которой находится подлежащий манипуляции объект 4. Примером среды, окружающей объект, может быть газ (например, воздух), конденсированная среда в виде жидкости, раствора, геля, биоткани, отдельной клетки, поверхность твердого тела и т. п. Для возможного изменения направления пучка, что необходимо, например, в схемах инвертированных микроскопов, используется
30 дополнительное зеркало (или система зеркал) 5. Заданное распределение оптической энергии в области нахождения объекта формируется с помощью основной 6 и,если необходимо, дополнительной 7 оптической системы. В случае использования элементов микроскопа объект

размещается на подвижном столике 8 на одном или между двумя покровными стеклами 9. При необходимости используется иммерсионная оптика с высокой числовой апертурой и соответствующие жидкости. Часть поглощенной энергии в результате безизлучательных переходов преобразовывается в тепловую энергию среды, что приводит к ее нагреву. Быстрое тепловое расширение нагретого локального объема 10 приводит к формированию акустической волны 11, распространяющейся в направлении объекта 4. Далее в результате прямого или косвенного действия этой волны на объект 4, а также из-за сопутствующих нагреву других эффектов (парообразование, образование микроструй и т. п.), возникают силы, действующие на этот объект и приводящие его в движение. Можно выделить следующие основные причины формирования таких сил на примере жидкой среды: радиационная сила акустического давления, формирование акустических потоков, проявление эффекта добавленных масс и т.п. Следует также отметить, что при периодическом воздействии акустической волны высокой частоты частицы также начинают колебаться с частотой акустических колебаний, причем из-за асимметрии взаимодействия с окружающей средой возникают дополнительные силы, действующие на частицы. Необходимое перемещение объекта 4 в среде 3 (например, жидкости) может достигаться как перемещением столика 8, управляемого с помощью блока сканирования 12 при фиксированном положении оптической системы, так и счет перемещения элементов оптической системы 6 и 7 или с помощью встроенного оптического сканера, управляемых с помощью блока 13. В качестве частных примеров возможных схем сканирования можно отметить колебание линз, движение зеркал, периодическое смещение конца волокна или использование акусто-оптического модулятора. Возможно также комбинированное перемещение с использованием одновременно двух отмеченных способов. Может быть также введен джойстик для ручной манипуляции положением объекта в среде.

На фиг.2 показаны различные варианты (но ими не исчерпываются все возможные схемы) распределения интенсивности излучения в поперечном сечении лазерного пучка в плоскости объекта. Наиболее простой является схема (а) с одним пучком 2 круглой формы в поперечном сечении, расположенным рядом с объектом 4. При такой геометрии формируются расходящиеся акустические колебания 11 (цилиндрические или близкие к сферическим при сильной фокусировке пучка или использования дополнительных точечных поглощающих мишеней), что позволяет перемещать объект в любом заданном направлении оптического пучка в направлении, но с относительно невысокой точностью. Тем не менее эта довольно просто реализуемая на практике схема удобна для грубой транспортировки объекта в заданном направлении на базе использования стандартных микроскопов, в которых добавляется лишь оптическая приставка с дополнительным лазером. Так как в этой схеме отсутствует регулировка передвижения в продольном (вдоль оси оптического пучка) направлении, то она применима для одномерного перемещения объектов в трубах небольшого диаметра или двумерной манипуляции в пространстве между двумя близкорасположенными плоскостями. Примером

последнего может служить пространство между двумя покровными стеклами микроскопа. При фокусировке оптического пучка 2 в линию (схема б), что реализуется в простейшем случае с помощью цилиндрической линзы, на объект 4 действует плоская акустическая волна, что несколько повышает точность его перемещения в заданном направлении. Кроме этого, плоская волна может обеспечить воздействие в большом объеме среды, что позволяет управлять движением одновременно несколькими объектами. Подобная схема удобна также для разделения массива частиц на отдельные части. При такой геометрии формируется как бы поршневое действие давления из области тепловыделения. Таким образом, достоинством этой схемы является относительная простота технической реализации, например, при использовании отмеченной цилиндрической оптики и легкость управления смещением частицы в одном направлении, при этом точность задания траектории является наилучшей. Следует отметить возможность в этой схеме использования всего двух расположенных рядом отдельных круглых пучков (схема (а), но с двумя пучками), что легко реализуется на практике путем выполнения дополнительной системы 7 (Фиг.1) в виде полупрозрачной пластины, помещенной на пути оптического пучка. В зависимости от степени прозрачности пластины такая система позволяет формировать любое желаемое количество световых пучков, расположенных в линию. Изменением угла по отношению к оптической оси можно также изменять расстояние между этими пучками. Тем не менее большей точностью обладает схема с оптическим пучком 2 в виде отрезка дуги. При этом на объект 4 будет действовать сходящаяся акустическая волна 11. Точность будет повышаться по мере увеличения размера дуги, то есть области охвата объекта световым пучком. Данная геометрия может быть реализована при использовании оптической системы с заведомыми аберрациями, искажающими оптический пучок в нужном направлении, в частности, формирующими серповидную форму пятна, как показано на фиг.2b. Преимуществом такой геометрии, как и в случае чистой дуги, является возможность небольшой фокусировки акустических волн на частицу в силу проявления эффекта акустической линзы. Подобная геометрия может быть также сформирована за счет использования нескольких дискретных оптических пучков круглой формы. Это может быть достигнуто различными способами, например, использованием системы делительных зеркал, нескольких оптических волокон, нескольких лазеров и т. п. Для удерживания объекта в заданном положении или контролируемом движении в любом заданном направлении наиболее предпочтительна схема (d) с использованием отдельных точечных источников (пучков) 2, минимальное количество которых должно быть 3. При этом объект 4 располагается в геометрическом центре этих источников. В этом случае от каждого источника распространяется цилиндрическая (или сферическая) акустическая волна 11, и при одновременном воздействии этих волн объект 4 будет находиться в области минимального давления, то есть равенстве акустического давления примерно в центре. Так как каждый источник будет отталкивать объект от себя (при определенном соотношении акустических свойств), стабилизация положения объекта будет

носит динамический характер и объект может испытывать небольшие пространственные флуктуации, то есть как бы “дрожать” или “танцевать”. Источники желательно располагать равномерно вокруг частицы, но это не является обязательным, так как возможная неравномерность приведет лишь к небольшому асимметричному смещению частицы по отношению к световым пятнам. Кроме того, возможно также из-за асимметрии неравенство сил акустического давления отдельных зон. Если позволяет оптическая система, подобный небольшой разбаланс может быть скомпенсирован за счет изменения мощности отдельных пучков.

Оптимальным решением является формирование пучка в виде светового кольца 2 (схема е) вокруг объекта 4. При этом силы акустического давления 3 будут равномерно действовать со всех сторон, что обеспечивает стабильное положение объекта в центре или его целенаправленное перемещение в заданном направлении. Наиболее просто реализовать эту схему с лазерным пучком, в центре которого создается тем или иным способом провал интенсивности, например, за счет абберраций, использования пространственных фильтров, диафрагм, в том числе с непрозрачной центральной частью, использования дифракционных эффектов с обращением контраста и т.п. Световое кольцо может быть также сформировано за счет быстрого сканирования лазерного луча по кругу, например, с помощью сканирующей оптической системы на основе вращающегося зеркала. Можно также использовать сканирование лазерного луча по спирали с помощью сканаторов, использующихся в лазерной микрохирургии и косметологии. В этом случае возможен захват объекта в достаточно большой зоне с последующей его транспортировкой в центр указанной спирали.

Следует отметить, что в подобных схемах возникают также силы давления, которые направлены во вне. Они могут играть как положительную, так и отрицательную роль. В частности, при транспортировке объекта они могут как бы расталкивать на своем пути нежелательные другие объекты. С другой стороны, они могут препятствовать сближению передвигаемого объекта с другим объектом. Решением может быть выключение на короткое время лазера на момент сближения этих объектов. При захвате другого объекта далее они могут удерживаться уже вместе с помощью описанной схемы.

При разработке предлагаемых устройств следует учитывать также, что одна и та же акустическая волна может оказывать противоположное действие на частицы с разными акустическими свойствами: “легкие” в акустическом плане частицы она может притягивать, а тяжелые - отталкивать. На этом может быть основана сортировка частиц с разными свойствами. В дальнейшем, если не оговорено дополнительно, будет подразумеваться случай акустического отталкивания частиц.

Размер области пространственной фиксации может регулироваться за счет изменения диаметра светового кольца. Следует также отметить, что в принципе допустимо в ряде случаев касание излучением объекта, если при этом не возникает проблемы его лучевого повреждения.

Например, это справедливо для оптически прозрачного объекта или относительно низкой интенсивности излучения, в частности, когда объекта касается существенно ослабленное по интенсивности крыло лазерного пучка с гауссовым распределением интенсивности в поперечном сечении. С другой стороны, при такой геометрии (схема f) при поглощении оптического пучка (излучения) 2 в части объекта 4 могут возникать асимметричные силы, которые достаточны для его передвижения. Например, это может быть тепловое расширение небольшой зоны на границе частицы, что создаст своеобразную реактивную силу в направлении, обратном расширению. Для случая легких объектов это может быть вторичное радиационное давление из-за испускания нагретой зоной инфракрасного(ИК) излучения. Эти схемы неразрушающего образца воздействия отличаются от уже известных тем, что не используют реактивную отдачу покидающих объект продуктов лазерной абляции или плазмы, которые разрушают образец. Кроме того, они позволяют очень плавно управлять положением объекта, в то время как в аналогах создается довольно большое начальное ускорение, направлением которого трудно управлять. Как уже отмечалось, создание необходимой конфигурации лазерного пучка может быть достигнуто за счет использования отдельных пучков, в этом случае могут оказаться полезными схемы, использующие несколько линейных элементов (схема g), расположенных, например, по касательной к поверхности виртуального кольца или нескольких дуг окружности или серпов (схема h). В этих случаях можно использовать разделение одного пучка на несколько или использовать несколько лазеров, например, компактные и недорогие полупроводниковые лазеры.

Одним из преимуществ предлагаемого изобретения является относительная простота создания с помощью лазерного излучения акустических линз различной конфигурации, например, путем формирования соответствующего их оптического изображения в среде. Кроме того, в комбинированных линзах, которые можно условно назвать фотоакустическими (ФА), в отличие от традиционной схемы генерации УЗ колебаний (с помощью пьезоэлементов, пристыкованных к линзе), источником этих колебаний является тонкий слой поглощающего излучение покрытия или пленки, облучаемых лазерным излучением. Это покрытие должно иметь высокий коэффициент термического расширения. Механизм генерации УЗ волн основан на быстром периодическом тепловом расширении этих элементов. Возможно несколько вариантов таких схем (Фиг. 3). В первой из них (а) профиль акустической линзы формируется за счет объемной криволинейной конфигурации лазерного пучка 2 в поглощающей среде: из-за ФА эффекта в среде создаются акустические колебания 11 (на фиг.3а показан их фронт), распространяющиеся в направлении объекта 4 по нормали к поверхности изображения такой ФА линзы. Преимуществом такой схемы является дистанционный характер формирования акустической линзы практически любой конфигурации. Проще всего можно реализовать цилиндрическую ФА линзу, хотя отсутствуют какие-либо принципиальные ограничения на создание трехмерной ФА линзы, например, методами голографии или использования

интерференционных и дифракционных эффектов. Кроме того, возможна комбинация двух или трех цилиндрических ФА линз. В схеме (b) используется традиционная конструкция акустической линзы, в которой УЗ колебания формируются при поглощении лазерного пучка (излучения) 2 в поглощающем покрытии 14, нанесенном на внешнюю поверхность акустической линзы 15. Далее эти акустические (или УЗ) колебания 11 распространяются к поверхности линзы с высокой кривизной, которая обеспечивает концентрацию сфокусированных УЗ колебаний 11 на объекте 4. Преимуществом такой схемы является относительная легкость варьирования необходимыми параметрами УЗ волны (например, частотой, фазой и положением фокуса) при варьировании параметрами лазерного излучения.

Отличием следующей схемы (с) является использование лазерного излучения 2 для генерации УЗ колебаний непосредственно на выходе акустической линзы 15 с помощью поглощающего покрытия 14, нанесенного на криволинейную поверхность линзы 15. В случае относительно сильного поглощения излучения в самой среде генерация УЗ колебаний возможна за счет поглощения излучения в тонком слое жидкости, непосредственно соприкасающемся с криволинейной поверхностью акустической линзы. В частности, в случае водной среды для этого подходят эрбиевый лазер и лазер на углекислом газе. Схема (d) показывает принципиальную возможность создания эффекта акустической линзы за счет поглощения излучения 2 в жидкости 3 непосредственно на ее поверхности. Формирование сходящихся акустических волн 11, действующих на объект 4, достигается за счет соответствующего изменения профиля интенсивности излучения 16 по поперечному сечению пучка 2, обеспечивающей усиление амплитуды колебаний в направлении фокуса. Кроме того, можно использовать принципы работы фазовых решеток (фазированных антенн), например, на основе использования дополнительной пластины 17 с соответствующими фильтрами или определенной конфигурации поглощающей пленки 14 на ее поверхности. Эта же пластина 17, располагаемая на поверхности жидкости, обеспечивает дополнительное усиление амплитуды акустических волн благодаря введению жестких граничных условий при формировании акустической волны. Следует отметить, что в роли такой пластины могут выступать прозрачные стенки камеры, в которой находится объект, причем в этом случае возможна вертикальная геометрия ФА линзы. В схеме (е) концентрация акустических колебаний 11 в фокусе достигается уже за счет фазового согласования акустических волн от отдельных ФА линз 17 (Фиг.3d), собранных в линейку. Эти волны формируются с помощью отдельных лазерных пучков 2 в линейке поглощающих мишеней 17, действующих как фазированная антенна, обеспечивающая соответствующую концентрацию колебаний 11 на объект 4. Во всех описанных схемах высокочастотные акустических колебаний могут формироваться при использовании непрерывных лазеров, модуляция мощности которых в необходимом диапазоне частот (1-100 МГц и выше) достигается с помощью электро-оптических или акусто-оптических модуляторов. Возможно также использование импульсных лазеров с высокой частотой заполнения пачек отдельных

импульсов. В описанных схемах по-существу реализована идея использования сфокусированных УЗ волн, источником которых является область быстрого тепловыделения поглощенной лазерной энергии. Среди возможных реализаций подобных схем следует отметить фокусировку лазерного излучения в один из фокусов эллиптического акустического зеркала, который перефокусирует возникающие акустические колебания в область второго фокуса, который может располагаться в труднодоступной для оптического излучения зоне, например, внутри живого организма. При этом можно использовать для генерации акустических волн явление оптического пробоя [8]. Таким образом, можно фокусировать акустические волны на большую глубину кожи и в различные внутренние органы с использованием водной среды на поверхности тела для необходимого акустического согласования. Одно из возможных применений заключается в ускорении селективной доставки лекарств в требуемую зону, например, с помощью акустического, ФА или теплового усиления направленной диффузии лекарств в требуемую зону.

Предлагаемое изобретения может быть реализовано и с помощью более простых схем с использованием оптических волокон (фиг.4). Во всех этих схемах, в частности (а), доставка лазерного излучения 2 осуществляется с помощью оптических волокон 18, помещаемых в соответствующую среду. Возникающие при этом акустические колебания 11 на конце волокна 18 действуют затем на объект 4. Механизм генерации акустических колебаний может быть различным. Например, это может быть тепловыделение в области поглощения 10, примыкающей непосредственно к концу волокна (при сильном поглощении в самой среде), что приводит к формированию акустических колебаний 11. При больших температурах возможно также формирование пузырей, которые при схлопывании будут образовывать микроударные волны или импульсные микропотоки, действующие на частицы. Наличие жестких граничных условий в виде плоского торца световода значительно усиливает действие этих эффектов в направлении оптической оси волокна. На торец волокна 18 (схема b) может быть нанесено поглощающее покрытие 14, поглощение в котором приводит к формированию акустических колебаний 11. Отличием схемы (с) является наличие на конце волокна 18 наконечника 19 с поглощающим элементом 14 на торце. В качестве такого элемента могут использоваться различные поглощающие пленки. Возможно также помещение в пространство между торцом волокна и гибкой пленкой поглощающей жидкости, резкое тепловое расширение которой из-за поглощения излучения приводит к резкому перемещению указанной пленки и в конечном итоге к генерации акустических колебаний 11, действующих на объект 4. На схеме (d) показано, что за счет изменения кривизны торца волокна 1, а также нанесения на него поглощающего покрытия 14, возможно создание оптоволоконной ФА линзы. Акустическая линза 15 может быть также пристыкована к концу волокна 18 как отдельная насадка (фиг. 4е). Рассмотренные схемы являются близким аналогом схемы (а) на фиг.2, но с использованием оптоволоконного формирования светового пучка вблизи объекта. Следует однако отметить, что в силу

поглощения излучения в указанных покрытиях в оптоволоконных системах исключена проблема лучевого повреждения объекта, так что волокно можно подводить к объекту в любом направлении. Интересно отметить также потенциальную возможность создания оптического пробоя на конце волокна в прозрачной жидкости (при высокой оптической прочности волокна), что помимо увеличения амплитуды акустической волны позволяет избежать прямого попадания излучения на объект в силу его практически полного поглощения в области оптического пробоя (своеобразный эффект оптической “черной дыры”). Непосредственное помещение волокна в среду имеет свои преимущества также при управлении относительно крупноразмерными объектами. Например, подобная схема с использованием эндоскопа может быть использована для передвижения камней в мочевом пузыре в требуемом направлении или фиксации в требуемом положении, в частности, при интракорпоральной или экстракорпоральной литотрипсии. Этот подход позволяет также обеспечить поворот объекта в нужном направлении за счет фокусировки излучения в требуемую зону среды или части объекта для создания соответствующего механического момента. Отличием от использования стандартных микроинструментов типа механических манипуляторов, пинцетов, игл и т. п. является неконтактный характер воздействия посредством акустических колебаний. Кроме того, возможно совмещение микроигл и волоконной доставки излучения за счет помещения волокна в полую микроиглу. В результате появляется возможность управления объектом в двух режимах: контактном и бесконтактном.

По аналогии с использованием многих лазерных пучков для создания желаемой пространственной геометрии (фиг.2d), подобный подход может быть реализован с оптическими волокнами. Примером может служить использование двух волокон, расположенных друг против друга, линейки волокон или их размещение вокруг объекта так, чтобы дистальные концы волокон образовывали дискретное кольцо или шар (Фиг. 5), в центре которого находится объект. В последнем случае световые пучки 2 направляются в соответствующие световоды 18, на конце которых формируются акустические колебания 11, действующие на объект 4. Как отмечалось, формирование необходимых сил возможно также за счет кавитационных эффектов на конце волокна или оптического индуцирования жидкостных микропотоков и импульсных микроструй.

Параллельно с волокном вплотную к нему можно также разместить полую микротрубочку, через которую осуществляется медленный отсос жидкости или газа из объема манипулирования. Таким образом можно создать эффект пылесоса, притягивающего частицы к засасывающему отверстию с сетчатым фильтром на торце и фиксирующего их в положении около конца волокна. Регулировкой величины отсоса и фотоакустического отталкивания частиц можно добиться расположения частиц на определенном расстоянии от конца волокна. Данный режим перспективен при искусственном оплодотворении, когда несколько сперматозоидов притягивается к яйцеклетке, при исследовании взаимодействия различных клеток между собой

и лекарствами и формирования пространственно-селективных химических и фотохимических реакций. Регулировкой подобных эффектов залипания и отлипания можно обеспечить отрыв частиц от стенок и прецизионную очистку самих стенок. Как было обнаружено в наших экспериментах, притягивание частиц к лазерному пучку возможно также за счет эффектов паробразования в облученной области. Например, при облучении поверхности сильнопоглощающей жидкости ее испарение приводит к формированию микропотока в направлении области паробразования, вовлекающих частицы в движение. Аналогичный эффект приводит к притягиванию частиц к концу волокна, где возникает образование пузырей. При этом при расположении частиц вблизи конца волокна они будут отталкиваться за счет описанных ранее явлений, в то время как при расположении их на расстоянии, где эти эффекты ослабевают, начинают преобладать силы притяжения.

Одной из проблем при микроскопическом исследовании микробиообъектов в некоторых случаях является трудность отрывания от подложки, на которой они размещены или к которой прилипли в силу различных адгезионных сил. Особенно это актуально в биологии при выращивании клеток на подложках и последующего их использования в различных экспериментах в суспензии. Для решения подобных проблем, то есть отрыва залипшего объекта от подложки, можно воспользоваться очень простой частной схемой, представленной на фиг.6. Лазерное излучение 2 направляется со стороны прозрачной для излучения подложки 20 в среду 3, где находится объект 4. Во избежание повреждения объекта, длина волны излучения выбирается в диапазоне сильного поглощения среды 3. Например, в случае водной среды это может быть эрбиевый лазер с длиной волны излучения порядка 2,89 мкм, практически полностью поглощаемого в слое воды толщиной 0,8 мкм. Возникающее поршневое действие от теплового расширения нагретого слоя приводит к формированию сил акустического давления, легко отрывающих частицу или клетку от поверхности. При этом для исключения возможного теплового повреждения объекта, в частности отмеченной клетки, длительность импульсного оптического воздействия выбирается исходя из требования малости длины распространения тепла за время импульса по сравнению с глубиной оптического поглощения излучения. Существенным отличием данной схемы от отмеченного вначале метода чистки поверхности образцов является обратная схема облучения, позволяющая избежать прямого воздействия излучения на объект. Другое решение может заключаться в помещении дополнительной непрозрачной пленки 21 на поверхность пластины 20, если это в этом есть необходимость. В таком случае при поглощении излучения в жидкости между подложкой и пленкой или в самой пленке (если жидкость относительно прозрачна), последняя сама придет в движение под действием описанных ранее сил (в результате теплового расширения жидкости или пленки, появления импульса отдачи при частичной абляции или образовании плазмы и т. п.) и будет воздействовать на объект, что полностью исключает вероятность попадания даже малой части излучения на объект. В качестве объекта 4 могут использоваться различные микрешарики

размером от нанометров до микрометров, выполненные, например, из золота и используемые для доставки лекарств (капсулированных, в виде порошков и т. п.) или различных биоэлементов (антитела, протеины и т.д.) в биоткани и клетки. Описанная схема позволяет их ускорить до высоких скоростей (до сотни м/с и более), достаточных для их импрегнации в отмеченные ткани.

5 Как уже отмечалось, представленные схемы позволяют манипулировать положением частицы преимущественно в одномерном и двумерном пространстве. Например, кольцевая геометрия светового пучка позволяет перемещать частицу без дополнительного воздействия в поперечном направлении при движении пучка перпендикулярно его оси. Это удобно при манипулировании в двухмерном пространстве, создаваемом, например, двумя близко
10 расположенными плоскостями, такими как покровные стекла в микроскопе. Движение в трехмерном пространстве соответствует схеме с использованием двух цилиндрических пучков 2, расположенных под углом друг к другу (Фиг.7). Объект 4 при этом находится внутри образовавшегося таким образом объема и на него действуют силы давления со всех сторон этого объема. Величина угла выбирается исходя из задачи исследования. Например, при сравнительно
15 небольшом угле формируется удлиненный объем. Удобством такой схемы является размещение двух пучков или двух отдельных источников вблизи друг от друга. При взаимно перпендикулярной ориентации пучков формируется минимально возможный объем своеобразной световой ловушки. При этом возникает необходимость пространственного разделения обоих пучков. Эта схема напоминает случай нескольких прожекторов,
20 направленных под разными углами в одну зону. Отличием является только цилиндрическая форма лазерных пучков. Таким образом, можно манипулировать положением легких предметов в воздухе, например, геодезическими шарами или рекламными материалами. При угле 180 градусов пучки ориентированы навстречу друг другу. Их небольшая фокусировка и смещение оптических осей и фокусов относительно друг друга дает дополнительные возможности для
25 формирования приемлемой геометрии, необходимой для соответствующей манипуляции объектами. Движение объекта обеспечивается синхронизированным движением обоих пучков. Минимально количество пучков равно двум, но для усиления воздействующих сил возможно увеличение их количества до трех и более.

Возможен ряд случаев, позволяющих осуществлять определенные манипуляции
30 объектами при использовании сравнительно простых решений. Примеры таких случаев приведены на фиг. 8-10. На фиг.8а представлена схема для реализации вертикального движения частицы вдоль оси цилиндрического пучка 2, внутри которого находится объект 4. Удерживание объекта внутри такого пучка осуществляется за счет сил акустического давления 11, формирующихся в результате поглощения средой излучения только вблизи своеобразных опто-
35 акустических стенок. Таким образом формируется “фотоакустический (ФА) туннель”, только внутри которого может двигаться частица. Движение по вертикали может обеспечиваться гравитационными силами. Так как при поглощении излучения вблизи стенок ФА туннеля

выделяется тепло, то это может привести к формированию конвективных потоков 22 среды 3, устремляющихся вверх и вовлекающих объект 4 в движение.

В схеме (b) движение объекта 4 вверх обеспечивается из-за наличия в центральной части цилиндрического пучка 2 дополнительного пучка 23, воздействующего на объект 4. Движение
5 объекта будет обеспечиваться за счет периодического теплового расширения облучаемой части поверхности объекта. В этом случае прямое поглощение объектом лазерного излучения в центральной части может привести к созданию реактивной тяги, обеспечивающей продольное движение объекта. Необходимо только обеспечить уменьшения интенсивности в центральной
10 части пучка по сравнению с интенсивностью вблизи стенок, иначе объект может быть выброшен из пучка за счет доминирования акустических сил в центральной части.

Движение в поперечном направлении при этом можно обеспечить за счет перемещения пучка в поперечном направлении тем или иным образом, например, в результате углового поворота пучка. На фиг. 9 представлена другая схема манипуляции объектом 3 при его
15 расположении в прозрачной трубе 1, перпендикулярно которой пропускается плоский лазерный пучок 2. В этом случае формируется плоская акустическая волна 11, действующая на объект 4. По аналогии с предыдущими схемами, можно использовать два плоских параллельных пучка, расположенных по разные стороны объекта. Такая схема позволяет удерживать частицы в заданной области. Это актуально для исследования потоков частиц (поток направлен вдоль
20 оптической оси трубки), или в задачах хроматографии, капиллярного электрофореза или проточной цитометрии. Возможно также использование пучка цилиндрической геометрии, при которой удерживаемая частица находится внутри цилиндрического пучка. В перпендикулярном направлении движение частиц ограничивается стенками трубки 24. Возможно также использование осевой геометрии лазерного пучка 2 (показано пунктиром), поглощение которого осуществляется или в поглощающей среде, например, в воздухе, или в самом объекте. На
25 объект может быть также нанесено специальное поглощающее покрытие с высоким значением коэффициента термического расширения. Другое решение, уже описанное выше, заключается в использовании поглощающей пленки, на которую помещается объект. Силы поршневого характера будут формироваться как в самой пленке, так и в среде перед этой пленкой. В последнем случае тепловое расширение слоя поглощающей среды будет вовлекать в движение
30 пленку, а та уже будет действовать на объект (модель лазерно-акустического пистона). В этом случае отпадает требование оптической прозрачности указанной трубки. Особенно перспективно применение подобной схемы для транспортировки биологических объектов по таким трубкам. Подвод излучения может осуществляться в описанной схеме (Фиг. 9) как с помощью линзовой или зеркальной оптики, так и с помощью оптического волокна. Последнее
35 может пристыковываться к внешней поверхности трубки или непосредственно вводиться в трубку в направлении, показанном пунктиром на фиг. 9. Кроме транспортировки частиц вдоль трубок или их удерживания, подобная схема может использоваться для очистки подобных

трубок, удаления со стенок различных отложений и заливших частиц, а также в медицине и биологии для манипуляции эндогенными (клетки и т. п.) или экзогенными (капсулы с лекарствами) объектами в сосудах.

Принципиальным условием (если не используются явления оптического пробоя или электрострикции) является наличие поглощающей среды, в которой находится объект. Тип этой среды не имеет принципиального значения. Принципиальным является механизм генерации акустических градиентов и величина сил давления, действующих на объект. Усиление градиентов давления может быть достигнуто как за счет увеличения энергии лазерного излучения, так и за счет увеличения поглощения в среде, например за счет введения различных поглощающих добавок. Одно из таких решений представлено на фиг. 10 для цилиндрического пучка 2, внутри которого находится объект 2. Усиление действующих на него акустических сил достигается за счет добавления одного из нескольких модулей 25, обеспечивающих формирование потока поглощающей среды 26 (газа или жидкости), направляемого в область манипуляции объектом. Эти дополнительные потоки могут быть различной геометрии: цилиндрической, плоской и т.п. и могут направляться под различными углами к оси лазерного пучка, например, вдоль оси или перпендикулярно ей, как показано на фиг.10.

Как отмечалось выше, одним из механизмов манипуляции частиц является процесс парообразования, который приводит к формированию микропотоков, усиленных с помощью жестких граничных условий. На фиг. 11 показана одна из возможных схем реализации подобного подхода на основе использования оптического волокна 18, на конце которого закреплён наконечник в виде цилиндрической трубочки 27. Сильное поглощение лазерного пучка 2 после световода 18 в примыкающей к торцу световода среде 10 приводит к формированию пузырей, которые при расширении формируют микрострую жидкости 28, приводящую объект 4 в движение. В этой схеме могут использоваться и другие схемы с оптическими световодами, представленные на фиг.4. Даже без дополнительной трубки 27 формируется достаточной величины струя, диаграмма направленности которой будет, однако, несколько шире, чем показано на фиг.11.

На фиг.12 представлена схема, позволяющая управлять положением объекта 4 на поверхности жидкости 3, находящейся в контейнере 29. В случае сильного поглощения оптического излучения 2 в жидкости, тепловые и акустические градиенты будут формироваться в основном вблизи поверхности жидкости, что позволяет манипулировать легкими объектами, плавающими на поверхности или слегка погруженными в жидкость. При этом могут использоваться оптические пучки различной геометрии, уже показанной на фиг.2. На фиг.12 показана цилиндрическая геометрия оптического пучка 2, позволяющая как удерживать объект в любой зоне на поверхности жидкости, так и двигать его в заданном направлении. Эта схема может использоваться для очистки загрязнений на поверхности, в биологии для манипуляции клетками, в частности, когда слой жидкости достаточно мал и соизмерим или несколько больше

размера управляемых объектов, для манипуляции объектами на поверхности твердых подложек (например, полупроводниковых или оптических структур) и т.п.

Одним из механизмов управления объектами является индуцированная оптическим излучением направленная тепловая конвекция. В частности, подобный механизм может быть использован в представленной схеме (Фиг.12) при использовании непрерывного излучения, когда локальный поверхностный разогрев приводит к появлению конвекционных потоков, направленных к центру светового кольца. На фиг. 13 показан другой вариант с использованием нескольких, в частности, трех оптических пучков 2. Возникающая тепловая конвекция 22 вокруг этих пучков 2 приводит к созданию направленных микропотоков, которые вовлекают объект 4 в движение, или, наоборот, удерживают его в центре, как показано на фиг. 13. Для стабильного удерживания объектов необходимо формировать тепловую конвекцию с определенной пространственной ориентацией и достаточной стабильностью. Для практики может представлять интерес схема с одним оптическим пучком, который направляется на зону вблизи объекта, из которой его необходимо удалить. Для этого может использоваться лазер с непрерывным режимом работы. Подобные схемы применимы как для случая жидкостей, так и для газов, например, воздуха, для создания искусственных водоворотов и «торнадо» путем вращения оптических пучков вокруг выбранного центра с угловой скоростью ω , как показано стрелками на фиг. 13. В этом случае отдельные оптические пучки могут иметь линейную форму (фиг. 2b), причем эти линии должны быть направлены к центру, так что формируются своеобразные оптические лопасти, вращение которых вовлекает среду в направленное конвекционное движение. При этом подобные эффекты могут формироваться как на поверхности при сильном поглощении в среде, так и в ее объеме (при относительно слабом поглощении) путем соответствующей фокусировки излучения в требуемую зону и пространственного периодического перемещения (сканирования) оптических пучков.

На фиг. 14 показан вариант использования оптического излучения для сортировки объектов по их плотности и весу. Высокочастотная модуляция лазерного пучка 2 по интенсивности позволяет возбудить в цилиндрическом контейнере 29 с оптически прозрачными окнами 30 акустические резонансы на определенных модах, зависящих от размера контейнера и частоты модуляции. На фиг. 14 показан случай одной продольной моды, когда пучности в стоячих волнах расположены параллельно торцам камеры. В результате частицы в зависимости от их плотности, концентрируются или в пучностях волны (менее плотные частицы по сравнению со плотностью среды) или в областях разрежения (более плотные частицы). Удобством такой схемы является легкость управления частотой модуляции и возможность более эффективного возбуждения определенных мод за счет выбора распределения поглощенной энергии от локального, например, вблизи окон или на поверхности стенок контейнера (случай сильного поглощения средой или стенками) до распределенного - для случая относительно равномерного поглощения излучения по объему. Другим достоинством является возможность

использования контейнеров раздичной геометрии от простейших (сфера, цилиндр) до сложной комбинированной формы, в том числе сочетание нескольких цилиндров (типа резонатора Гельмгольца), цилиндра и сферы, параллелепипедов и т.п. Такие схемы полезны для усиления определенных резонансов при сортировке как небиологических, так и биологических (клетки, бактерии и т. п.) объектов. Для усиления резонансных эффектов или управления большим массивом частиц полезно использование периодического распределения интенсивности оптического излучения за счет явлений интерференции, голографии или дифракционных эффектов. Например, интерференционная структура в виде параллельных полос весьма полезна для управления удлинёнными объектами с нитевидными структурами типа хромосом, мышечных волокон и т. п. При этом расстояние между отдельными интерференционными полосами согласуется по величине с расстояниями между акустическими резонансными пучностями. Возможно также использование и других пространственных геометрий, например, круговых, в виде дифракционного распределения, причем методами обращения контраста можно добиться появления в центре темного пятна. Полезны также дифракционные системы, позволяющие формировать множество точечных пучков в виде мозаики, например, для удаления частиц из зон, соприкасающихся с этими пучками.

Примеры практической реализации.

Пример 1. Фотоакустический (ФА) пинцет (лучший пример) с импульсным лазером для манипуляции положением биологических микрообъектов (клеток, бактерий , и т. п.). Это устройство реализуется на базе стандартной схемы биологического микроскопа прямого или инвертного типа с иммерсией или без нее, в котором в качестве дополнительного модуля для ФА манипуляции используется лазер. В инвертной схеме манипуляция осуществляется путем подвода лазерного излучения к предметному столику снизу. В качестве среды используются стандартные физиологические водные растворы. В качестве примера можно отметить использование коммерческой установки The Cell Robotics LaserScissors 390/20, в которой азотный лазер, предназначенный для проведения микрохирургических операций, может также использоваться для манипуляции частицами. Параметры лазера: 337 нм, энергия в импульсе 1-20 мкДж, длительность лазерного импульса 3-4 нс, частота повторения 1-20 Гц. Энергия этого лазера достаточна для манипуляции малыми частицами и клетками с размером до нескольких десятков мкм. Азотный лазер используется также для накачки лазера на красителе, длина волны которого в зависимости от используемого красителя может лежать в широком спектральном диапазоне от ультрафиолетового до ближнего инфракрасного (365-900 нм). В частности, длина волны с красителем BBQ равна 390 нм. Повышение эффективности манипуляции может быть достигнуто за счет увеличения поглощения в воде путем добавления различных красителей, в частности трипана голубого, метилена голубого и многих других, используемых в биологии. К качестве примера на фиг.15 показано смещение стеклянных и полимерных частиц с размером от 5 до 20 мкм в воде под действием акустических и

сопутствующих эффектов, инициированных лазерным воздействием на длине волны 390 нм. Лазерный сфокусированный пучок (после иммерсионного микрообъектива) выглядит на фото светлым и размер его составляет около 6-8 мкм. Видно, что помимо общего разбегания частиц, некоторые, которые находились в контакте до воздействия, легко отделяются друг от друга.

5 Аналогичные результаты были получены по смещению клеток крови. Один или несколько лазерных импульсов позволяли легко отделить клетки друг от друга (или от подложки), если они соприкасались до этого, или, наоборот, направить их друг к другу. Типичное смещение после одного лазерного импульса составляло 10-20 мкм. Использование последовательности импульсов позволяло двигать объекты в требуемом направлении путем изменения ориентации
10 лазерного пучка. Было отмечено, что в режиме повторения импульсов через непродолжительное время возникали небольшие конвекционные потоки, которые смещали клетки в другую сторону от лазерного пятна. Для усиления эффекта в воду добавлялся небольшое количество трипана голубого, который одновременно позволял оценивать возможное повреждение клетки. В частности, при фокусировке излучения в область вблизи клетки при отмеченных уровнях
15 энергии каких-либо ее повреждений выявлено не было. Другой путь заключается в использовании лазеров с длиной волны, которая значительно поглощается в используемых жидкостях и растворах. Например, в случае воды, это может быть гольмиевый лазер (2,1 мкм). Таким образом, в существующие оптические пинцеты с одним или двумя лазерными пучками легко может быть встроен дополнительный модуль ФА манипуляции с любым импульсным
20 лазером, например, с ультракороткой длительностью в пикосекундной или фемтосекундной областях, где эффективность генерации акустических волн, в том числе благодаря оптическому пробоему или эффекту локальной термомодеструкции, резко возрастает. Помимо уже ранее представленных геометрий взаимной ориентации лазерного пучка и объекта (фиг.2) с лучшим примером с кольцевой геометрией (фиг. 2b), пучок может быть направлен непосредственно на
25 объект с фокусом, расположенным перед объектом, так что расфокусированное излучение с существенно ослабленной интенсивностью, попадая после фокуса на объект, уже не вносит каких-либо повреждений.

Пример 2. ФА пинцет с непрерывным лазером для манипуляции положением биологических объектов (клеток, бактерий и т.п.). Отличием данной схемы от предыдущей
30 является использование в качестве источников излучения лазеров ближнего инфракрасного диапазона, в частности, полупроводниковых лазеров с длинами волн 750-990 нм или неодимового лазера с длиной волны 1,06 мкм и мощностью 10-300 мВт. Поглощение большинства биологических объектов в этих диапазонах минимально, что является дополнительным положительным фактором, снижающим, в частности, вероятность повреждения
35 объектов при ФА манипуляции при их случайном прямом облучении. Данная схема может быть реализована на базе коммерчески доступных моделей стандартных оптических пинцетов, в частности, модели LaserTweezers 980/1000 (Cell Robotics, Inc). Принцип действия подобных

систем основан на создании оптических градиентных сил благодаря эффекту давления света. Отличие заключается в добавлении к этой системе электрооптического модулятора для модуляции интенсивности используемых лазеров в диапазоне частот сотен МГц и создания таким образом необходимого для ФА манипуляции высокочастотного ультразвука. Объекты и среда те же, что и в примере 1, причем усиление акустического давления, в случае необходимости, достигается также за счет ведения в раствор различных поглощающих добавок. Например, при использовании полупроводникового лазера в качестве такой добавки можно использовать индицианин зеленый в количестве 0,01-0,2 %, имеющий максимум полосы поглощения в районе 800 нм. В обоих устройствах проще всего реализуется схема с одним лазерным пучком в сечении круглой формы (фиг.2а) или в виде световой линейки (фиг.2б) за счет добавления цилиндрической линзы к основной оптической системе. Формирование нескольких оптических пучков достигается с помощью хорошо известных схем с использованием системы делительных зеркал, или дифракционных схем[19]. Перспективна комбинация обоих типов пинцетов (оптического и ФА) с целью расширения их возможностей. Было обнаружено, что даже без модуляции и при отсутствии добавочных красителей, поглощение излучения в воде приводит к формированию теловых конвективных потоков, которые можно использовать для удаления клеток из той или иной области. Таким образом можно переместить одну клетку к другой, захваченной обычным оптическим пинцетом

Пример 3. Оптоволоконное устройство для манипуляции биообъектами («ФА хлыст»). В этом устройстве в физиологически раствор помещается конец оптического волокна, выполненного из кварца, с полимерным покрытием и диаметром от 60 до 800 мкм. Наблюдение за пространственным положением конца волокна в растворе и манипулируемых микрообъектов может осуществляться с помощью стандартных микроскопов. Для пространственной манипуляции объектами волокно может быть жестко зафиксировано с помощью дополнительного держателя, а необходимое пространственное перемещение обеспечивается передвижным столиком, на котором находится объект. В качестве источника излучения используется импульсный неодимовый лазер со следующими параметрами: длина волны 1,06 мкм, диапазон энергий 10^{-7} - 10^{-4} Дж, диапазон длительностей импульса 10^{-4} - 10^{-8} сек. Для увеличения поглощения в раствор может добавляться мелкодисперсный порошок, приготовленный из медицинского угля. В экспериментальном макете использовался квазинепрерывный неодимовый лазер «LaserPhotonicsc» с минимальным временем экспозиции 100 мс и максимальной мощностью до 100 Вт. Излучение подводилось к микрообъектам с помощью оптического кварцевого волокна диаметром 600 мкм. Было обнаружено, что наиболее эффективным механизмом ФА манипуляции при указанных лазерных параметрах является процесс парообразования на торце волокна. В чистой воде он возникал при мощностях выше 60 Вт. В процессе исследований для усиления отмеченных эффектов в воду добавлялся медный купорос в малых концентрациях. При этом процесс образования микропузырей и микроструй

потоков на конце волокна становился более стабильным. Фиг. 16 иллюстрирует случай движения стеклянной частицы размером 100 мкм, находящейся на дне чашечки с водой вблизи конца волокна. Однократное лазерное воздействие при мощностях 1- 5 Вт (продолжительность 100 мс) приводило к смещению частицы на расстояние от десятков до нескольких сотен мкм.

5 При дальнейшем увеличении мощности излучения в силу резкого усиления процесса взрывного парообразования эффективность манипуляции значительно возрастала, в результате чего частицы удалялись от волокна со значительным ускорением. Был обнаружен также обратный эффект, когда при начальном расположении частиц вдали от конца волокна на расстоянии нескольких сот мкм однократное лазерное воздействие приводило к движению частиц по
10 направлению к волокну. Этот эффект может быть объяснен тем, что с увеличением расстояния эффект отталкивания ослабляется, в то время как эффект притяжения частиц возрастает. Возможное объяснение механизма последенного эффекта заключается в резком движении жидкости по направлению к волокну в момент схлопывания пузырей около торца волокна.

Пример 4. Манипуляция частиц в трубах по схеме на Фиг. 9 . В качестве источников
15 излучения могут использоваться различные лазеры, в частности, импульсный азотный лазер, описанный выше, с цилиндрической линзой. На фиг.17 представлены результаты использования описанного в предыдущем примере квазинепрерывного неодимового лазера при манипуляции частицей диаметром 100 мкм в трубке диаметром 1,2 мм, заполненной водой с небольшой концентрацией медного купороса. Для подвода излучения волокно непосредственно
20 пристыковывалось к внешней стенке трубки. В результате однократно воздействия частица смещалась примерно на несколько сотен мкм. При относительно слабом поглощении движение частиц было вдоль оптической трубки, в то время как при значительном поглощении частица перемещалась от стенки к стенке за счет локализации процесса тепловыделения в области противоположной торцу волокна. При введении волокна внутрь трубки эффект манипуляции
25 был значительно более выраженным и позволял без труда перемещать частицы размером 500 мкм при мощности пучка 10 Вт (Фиг. 18). При дальнейшем увеличении мощности эффект усиливался, и частицы буквально катапультировались из области расположения конца волокна на расстояние 10-20 мм и более. Как и в предыдущем примере, при начальном расположении частиц вдали от волокна после лазерного импульса они быстро перемещались по направлению к
30 волокну, причем это движение начиналось с расстояний примерно 15-25 мм.

Пример 5. ФА устройство для манипуляции объектами с использованием акустической линзы. В основе работы этого устройства лежит принцип акустического пинцета, в котором осуществляется захват частиц вблизи фокуса стандартной акустической линзы. Однако для создания высокочастотных акустических колебаний использовался ФА эффект в поглощающем
35 покрытии на входе этой линзы. Параметры линзы (Фиг. 3b): цилиндр из сапфира (материал Al_2O_3) с тонкой поглощающей пленкой из окиси цинка, используемой в обычном режиме для приема и генерации акустических колебаний. Эта пленка облучается излучением импульсного

неодимового лазера со следующими параметрами (см. описание в [20]): длина волны 1,06 мкм, длительность одного импульса 200 пс, расстояние между отдельными импульсами 5 нс (то есть основная частота примерно 200 МГц), полуширина одного пакета импульсов 200 нс и частота его следования 2,7 кГц. Радиус акустической линзы 200 мкм. При лазерной генерации УЗ волн, кроме основной оптической частоты возможно образование более высоких гармоник, в частности, четвертой - с частотой около 800 МГц. Селекция колебаний может осуществляться за счет выбора размеров акустической линзы. При указанном радиусе данная линза обеспечивает фокусировку акустических колебаний, инициированных описанным лазером, в водной среде в пятно примерно размером 2 мкм. Во избежание лучевого разрушения поглощающего покрытия мощность излучения не должна превышать 2 кВт. Однако это не является обязательным, поскольку не касается воздействия на сам объект. Поэтому генерация акустических колебаний возможна за счет образования плазмы на поверхности поглощающей мишени. Подобная системы позволяет формировать акустические колебания в широком диапазоне частот от 50 МГц до 2 ГГц.

Пример 6. ФА устройство с оптическим формированием изображения акустической линзы в воде. Как уже отмечалось ранее, в принципе возможно оптическое формирование трехмерного изображения цилиндрической акустической линзы непосредственно в воде, например, за счет целенаправленного использования абберационных или голографических эффектов. При этом нет принципиальных технических ограничений (за счет электро-оптической модуляции лазерного излучения) на формирование акустических колебаний с частотой 3,5 МГц (как в акустическом пинцете [14]), которая достаточна для захвата и манипуляции полистероловыми шариками размером до 0,2 мм [14]. При этом для устойчивости захвата можно использовать встречную геометрию двух лазерных пучков и соответствующих ФА линз. Другим решением является использование двух цилиндрических пучков с взаимно перпендикулярной ориентацией друг относительно друга.

Пример 7. «ФА туннель». В качестве источника излучения используется относительно мощный импульсный лазер на углекислом газе, широко применяемый для обработки различных материалов. Его параметры: длина волны 10,6 мкм, частота повторения импульсов до 100 Гц, средняя мощность до 2 кВт. В таком лазере сформирована цилиндрическая геометрия лазерного пучка с внешним диаметром 5-10 см и внутренним - 4-8 см. Такая геометрия легко достигается за счет использования непрозрачной центральной диафрагмы, экранирующей только центральную часть пучка. Подобная геометрия может быть достигнута за счет изменения параметров самого резонатора, хотя внешнее управление предпочтительнее. В силу поглощения излучения такого лазера в воздухе на молекулах углекислого газа и парах воды формируются значительные акустические колебания, которые можно даже услышать. Подобная система позволяет захватывать и удерживать внутри лазерного пучка относительно легкие предметы типа небольшого воздушного шара или легких пластмассовых изделий. Это можно использовать в

геодезии, театральных или рекламных целях. Движение вдоль такого своеобразного ФА тоннеля при вертикальном расположении лазерного пучка может быть вызвано тепловой конвекцией. Возможно также периодическое перекрывание центральной части пучка за счет, например, колебания указанной диафрагмы. При этом движение будет создаваться за счет периодического

5 теплового расширения облучаемой части объекта. Если частичное лучевое поражение объекта не опасно, то движение объекта вверх возможно за счет описанной ранее реактивной силы, формируемой из-за эффекта отдачи при испарении продуктов лазерной абляции или плазменных эффектов на поверхности объекта. Для избежания повреждения самого объекта он может быть

10 покрыт специальным отражающим покрытием или помещен внутрь специальной защитной капсулы. Для усиления поглощения, можно воспользоваться добавлением в основную среду различных поглощающих добавок. Например, в случае использования описанного лазера, в воздушную среду можно вдувать газ SF₆, обладающий очень сильным поглощением излучения с

15 длиной волны лазера на углекислом газе. Меньший эффект, но также весьма ощутимый, может быть достигнут за счет вдувания паров воды в лазерный пучок, например, за счет теплового испарения воды, причем для этого можно воспользоваться излучением того же лазера. Подобные

системы весьма перспективны для манипуляции различными агрессивными химическими соединениями, при работе с химическими реакторами и т. п. или в медицине для перемещения стерилизованных препаратов в отсутствии механического контакта с ними. Расчеты показывают, что при использовании существующих в промышленности газо-динамических лазеров на

20 углекислом газе с мощностью до нескольких сотен кВт вполне возможна транспортировка относительно легких предметов весом в десятки и, возможно, сотни грамм на расстояние до нескольких сотен метров. Таким образом, с помощью предлагаемого изобретения возможна ФА левитация различных предметов воздухе. В случае использования инфракрасного невидимого для глаз лазерного излучения для постороннего наблюдения механизм такой левитации будет

25 неочевиден, что можно использовать в театральных и цирковых представлениях.

Пример 8. Оптическая манипуляция объектами на поверхности твердых тел. В качестве объектов могут использоваться элементы микроэлектроники или оптики, которые бесконтактно, то есть в отсутствии возможного загрязнения, перемещаются по поверхности соответствующей подложки. В качестве источника излучения целесообразно использовать лазер с минимальным

30 поглощением в подложке во избежание ее возможного оптического повреждения. Например, в случае подложки из полупроводниковых материалов, в частности, германия, целесообразно использовать неодимовый лазер с параметрами, аналогичными описанным в примере 2. Для передвижения микрообъектов в нужном направлении по поверхности подложки наиболее подходит распределение световой энергии в виде полосы размером 20 мкм на 3 мкм. Для

35 облегчения манипуляции на поверхность можно нанести тонкий слой жидкости.

Пример 9. Оптическая манипуляция объектами на поверхности жидкостей в соответствии со схемой на фиг. 12. В качестве источника излучения используется лазер на углекислом газе

«Sharplan 150XJ», работающий как в непрерывном режиме с максимальной мощностью до 50 Вт, так и в импульсном режиме при длительности импульса до нескольких мс. Кольцевая геометрия пучка формируется за счет помещения внутрь пучка непрозрачной круглой диафрагмы. Таким образом обеспечивается кольцевая форма пучка, с внутренним диаметром от 1 до 10-15 мм и шириной кольца 1-3 мм. Из-за значительного поглощения водой с помощью такого лазера реализуется двумерная манипуляция по поверхности воды. Так, например, в импульсно-периодическом режиме удавалось захватывать легкие плавающие частицы типа кусочков дерева, резины, пластика с размерами 0,1 –2 мм и двигать их в различных направлениях. Кольцевая геометрия позволяла также захватывать частицы в непрерывном режиме работы лазера, когда основным механизмом манипулирования была направленная конвекция. При значительных временах манипуляции (более нескольких десятков секунд) положение частиц становилось нестабильным из-за усиления эффектов ненаправленной конвекции. Аналогичный эффект захвата легких частиц был достигнут с помощью описанного в примере неодимового лазера при добавлении вводу поглощающих веществ. Таким образом, подобные схемы реализуют направленную тепловую конвекцию за счет соответствующей пространственной ориентации наведенным лазером точечных или распределенных тепловых источников. Например, их ориентация в виде кольца в микроскопических исследованиях в двумерном пространстве между покровными стеклами позволяет сконцентрировать частицы в районе центра этого кольца. Даже фокусировка излучения вблизи частицы позволяет благодаря конвекции из зоны облучения обеспечить движение частицы прочь от этой зоны.

Эффект движения частиц был достигнут также при фокусировке излучения лазера на углекислом газе на тонкий, толщиной 0,1-1 мм, слой воды с содержащимися частицами окислов железа размером от 20 до 200 мкм. На фиг. 19 представлены результаты облучения таких частиц сфокусированным излучением лазера с размером пятна на поверхности около 100 мкм. Видно, что после облучения, частицы разбегаются из зоны облучения (светлое пятно в круга) и образуют правильной формы круг с диаметром 1-2 мм, с отсутствием частиц в пределах этого круга. Основным механизмом образования акустических волн при этом являлось взрывное испарение. Интересно отметить, что при значительных расстояниях от области облучения (несколько мм), частицы после облучения быстро собирались (притягивались к области облучения), что в данном случае можно объяснить испарением части воды и формированием микропотоков по направлению к области испарения.

Пример 10. Другие примеры. Среди других примеров можно отметить возможность управления потоками лекарств или специальных проб (липосомы, антитела, посаженные на микросферы, золотые микрочастицы, флуоресцентные или фототермические зонды и т.п.) внутри клеток, различных тканей, в крови и лимфососудах за счет оптического формирования температурных и термических градиентов заданного профиля. Таким образом, можно создать направленные потоки лекарств в требуемую зону, в том числе и против сил гидростатического

давления в сосудах, межтканевой жидкости, в глазном пространстве или внутри некоторых онкологических образований.

Другим примером является использование схемы на фиг. 6 для резкого ускорения (до 10^7 м/с²) расположенных на подложке с поглощающей жидкостью или на непоглощающей мембране различных частиц, носителей лекарств, металлических микросфер с различными биологическими покрытиями и т.п. При этом частицы размером от нанометров до нескольких мкм приобретают скорость до несколько сотен метров и благодаря высокой кинетической энергии проникают внутрь биотканей и клеток, внося минимальные повреждения. Подобный «лазерно-акустический пистолет» весьма перспективен для доставки носителей в различные среды, в частности, золотых микросфер, покрытых ДНК, в опухолевые клетки *in vivo* с целью активации иммунной системы, поражения первичных опухолей и ингибирования процессов метастазиса. Использование подобной системы в сочетании с волоконной оптикой, например, помещением подобных носителей на торец волокна, позволяет реализовать эндоскопический вариант доставки с помощью стандартных эндоскопов или путем помещения волокон в иглы или катетеры малого диаметра для минимально инвазивной доставки носителей в требуемую область, например, в опухоль с последующей инъекцией носителей равномерно в пределах заданного объема.

Внутри биобъектов возможно управление многими структурами, в частности, пузырьками воздуха в сосудах, например, путем их захвата и удерживания в заданной зоне или транспортировки в требуемую зону. В качестве примера можно отметить генерацию с помощью альбумина в крови микропузырей. После того, как к ним прилипнут тромбы или части бляшек, осуществляется их захват с помощью предлагаемых устройств и далее разрушение, в частности с помощью ультразвука. Подобный подход полезен также в задачах перфузии, переливания крови и т. д.

Если объект достаточно мал, то он, как известно, испытывает броуновское хаотическое движение. Формируемые с помощью лазера тепловые локальные источники вблизи объекта могут смоделировать эффект “направленного броуновского движения”. Интересно отметить, что хаотические пространственные флуктуации лазерного излучения вокруг объекта, сформированные, например, методами интерферометрии, позволяют как существенно усилить броуновское движение, так и ослабить его в случае вычитания фаз флуктуирующего оптического излучения и естественных тепловых флуктуаций среды.

На объект могут при этом оказывать влияние как тепловое движение частиц, так и сопутствующие им хаотические акустические колебания, сформированные в результате акустической эмиссии нагретых тел. Этот эффект проявляется и при отсутствии модуляции теплового источника, при этом диапазон акустических частот достаточно широк от единиц до десятков МГц.

Подобные схемы, помимо манипуляции положением отдельных частиц, позволяют осуществить их сортировку в требуемой зоне из-за различия частиц по массе и акустическим свойствам. Возможен также пространственный поворот объектов сложной формы путем облучения соответствующей локальной зоны около объекта или части самого объекта. В результате создаются механические моменты, обеспечивающие поворот объекта в нужном направлении. Поворот возможен как под действием асимметричных сил акустического давления, так и за счет несимметричных микроструй, микропотоков и конвекции, направленных на край объекта (не в его центр). Путем использования повторяющихся по частоте оптических импульсов с возрастающей частотой, синхронизированных с вращением объектов, можно привести объекты обтекаемой формы (клетки, частицы эллипсоидной формы и т. д.) во вращение с частотой до несколько десятков Гц. Подобные схемы весьма полезны для реализации оптических микрогироскопов. Например, частицы могут быть подвешены в вакууме с помощью обычных двухлучевых пинцетов, а их вращение - обеспечиваться за счет периодического облучения части частицы (или среды вокруг нее) с помощью дополнительного импульсно-периодического лазера. Регистрация поворота подвешенных с помощью оптических и ФА пинцетов может быть осуществлена с использованием дополнительных оптических методов (например, флуоресцентных или рассеивающих меток на поверхности частицы). С помощью схем на фиг. 6, 8, 10 возможна левитация объектов в различных средах, в том числе и в воздухе.

В большинстве предложенных схем на частицу воздействует лишь акустическая волна, которая, как уже отмечалось, не оказывает практически никакого влияния на свойства объекта. По крайней мере, ее возможное влияние намного меньше, чем в случае прямого воздействия лазерного излучения, как в прототипе. Оценка степени этого возможного влияния, особенно в случае манипуляции живыми биологическими объектами, требует особого внимания. При близком расположении светового пучка к объекту возможно проявление также теплового воздействия на объект из-за диффузии тепла из нагретой излучением зоны. Однако при коротких длительностях лазерного импульса (менее 10^{-6} сек) или высоких частотах модуляции (более десятков кГц), длина диффузии недостаточна (единицы и десятки микрон) для того, чтобы оказать существенное воздействие на объект. Тем не менее, этот вопрос в каждом конкретном случае также требует отдельного рассмотрения, в частности, при использовании описанных ранее схем направленной тепловой диффузии или конвекции. Весьма полезным для удобства управления и целей безопасности во многих случаях, когда используется невидимое для глаз излучение, является использование дополнительного пилот-лазера, излучение которого совмещается со световым пучком от основного лазера. В качестве такого пилот-лазера лучше всего использовать полупроводниковые лазеры или светодиоды с излучением в красного диапазоне спектра.

ЛИТЕРАТУРА

1. K. Svoboda, S.M. Block. Biological application of optical forces. Annu. Rev. Biophys. Biomol.Struc. 23, 244-285, 1994
2. A.Ashkin, Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 4853-4860,1997.
3. US Patent #4893886, A.Ashkin et al. "Non-destructive optical trap for biological particles and method of doing same, January 16, 1990
4. LaserTweezers1000 and 1064/1500, website Cell Robotics, Inc. Albuquerque, NM
5. J.D. Kelley, F.E. Hovis. A thermal detachment mechanism for particle removal from surfaces by pulsed laser irradiation. Microelectronic Engineering 20, 159-170 ,1993.
6. Ж. А. Аскарьян, УЕ.М. Мороз. Ипульс отдачи в ходе лазерной абляции. Ж. Теор. и Эксп. Физ. 43, 2787-2995, 1962.
7. Авторское свидетельство на изобретение №14977792Б В.П. Жаров и др. Способ лазерного разрушения твердых материалов, Проритет от 4 декабря 1986, выдано 1 апреля 1989г.
8. V.P. Zharov, A.V. Kilpio, V.I. Lotchilov, V.B. Shashkov. Application of power optoacoustic methods and instruments in medicine and biology. In book: Photoacoustics and Photothermal 5. Phenomena, Springer Series in Optical Sciences(Springer, Berlin,) Vol.58,533-547,1987
9. K. Schutze and G. Lahr. Identification of expressed genes by laser-mediated manipulation of single cells. Nature Biotechnology, 18, 737-742, 1998.
10. US Patent #4,772,786. R.M. Langdon "Photothermal oscillator force sensor. September 20, 1988.
11. US Patent #6,067,859. J.A. Kas et al. Optical stretcher.May 30, 2000.
12. US Patent # 6,055,106. D.G. Grier at al. Apparatus for applying optical gradient forces. April, 25,2000
13. US Patent # 5,512,745. J. Finer et al. Optical trap system and method. April 30, 1996.
14. J. Wu. Acoustic tweezers. J.Acoustical Soc. Am. 5,2140-2143, 1991.
15. US Patent # 6,216,538. K. Yasuda et al. Particle handling apparatus for handling particles in fluid by acoustic radiation pressue. .April 17, 2001.
16. US Patent # 5,902,489 K. Yasuda et al. Particle handling method by acoustic radiation force and apparatus therefore. May 11, 1999.
17. US Patent # 6,245,207. K. Yasuda et al. Cell separation device using ultrasound and electrophoresis. June 12, 2001.
18. US Patent #5,212,382 K. Sasaki et al. Laser trapping and method for applications thereof. May 18, 1993

19. 15.US Patent #5939716, D.R.Neil” Three dimensional light trap for reflective particles”
August 17, 1999

20. V. P. Zharov, V.S.Letokhov. Laser Optoacoustis Spectroscopy. (book), Springer Series
in Optical Sciences, vol.37 ,Springer-Verlag (Berlin Heidelberg New York) ,320p, 1986.

5 21. E.N. Beilin, V.I Lotchilov. V.P. Zharov. Investigation of ulrtashort laser acoustic effects
in water and their influence on cellular structure. Sov. Phys. Acoust.33,344-349,1987.

Q.Qi, G.J. Brereton. Mechanisms of removal of micron-sized particles by high-frequency
ultrasonic waves. IEEE Transaction of Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control.42, 619-629,
1995.

10

15

20

25

30

35

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ манипуляции объектами путем фокусировки оптического излучения в область пространственного расположения объекта, отличающийся тем, что оптическое излучение фокусируют в среду вблизи поверхности объекта, параметры оптического излучения: длину волны, энергию или мощность и временной режим облучения, а также параметры среды выбирают такими образом, чтобы обеспечить в результате взаимодействия излучения со средой формирование в этой среде физических сил тепловой природы, действующих на объект, при этом пространственное распределение энергии оптического излучения и геометрическую форму оптического пучка выбирают таким образом, чтобы обеспечить асимметричный характер указанных сил, которые приводят объекта в движение или, наоборот, симметричный характер, обеспечивающих его удерживание в заданной пространственной области, причем перемещение объекта осуществляют путем перемещения оптического пучка по отношению к среде или путем перемещения среды по отношению к оптическому пучку.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что оптическое излучение формирует в среде тепловые и/или акустические градиенты, возникающие в результате оптического поглощения и/или оптического пробоя, и/или электрострикции, которые в свою очередь приводят к формированию отмеченных сил благодаря тепловому расширению нагретого излучением локального объема и/или образованию пузырей в результате испарения или локального перегрева, и/или акустическому давлению, и/или появлению акустических и конвекционных потоков и струй, и/или в силу асимметрии радиометрических сил, и/или благодаря неизотропному броуновскому движению в среде.

3. Способ по п.п 1 или 2, отличающийся тем, что оптическое излучение фокусируют как в среду вблизи поверхности объекта, так и на часть поверхности объекта, и силы, действующие на объект, формируются благодаря асимметрии тепловых эффектов в среде и облученной части объекта, включая асимметричное тепловое расширение части объекта, испарение части объекта или испарение среды, соприкасающейся с нагретой частью объекта, абляции на поверхности объекта, приводящего к механическому эффекту отдачи или асимметрии радиационных эффектов и/или появлению акустических и конвекционных потоков и струй.

4. Способ по п.п. 1 или 2, отличающийся тем, что в среде вблизи объекта обеспечивают распределение световой энергии в виде одиночного светового пятна и/или узкой прямоугольной полосы, и/или дуги окружности, и/или в виде полусерпа, и/или в виде светового кольца вокруг объекта и/или в виде сплошного светового пятна с интенсивностью излучения, уменьшающейся к центру, и/или в виде светового кольца, в центре которого имеется отдельное световое пятно, причем распределение энергии в них может быть как непрерывным,

так и дискретным, то есть состоящим из отдельных световых пятен и/или полосок, и/или полусерпов, дуг окружности.

5. Способ по п.п.1или 2, отличающийся тем, что световое пятно имеет вид кольца или только его части, а параметры оптического излучения и среды выбираются таким образом, чтобы обеспечить формирование сфокусированных акустических или ультразвуковых волн, направляемых на объект, расположенный в фокусе таким образом образованной виртуальной опто-акустической линзы цилиндрической геометрии.

6. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что используется оптическое излучение в виде двух или трех пересекающихся цилиндрических пучков с объектом внутри области их пересечения, причем угол между оптическими осями этих пучков меняется от 0 до 90^0 .

7. Способ по п.1или 2, отличающийся тем, что оптическое излучение подводят к объекту с помощью по крайней мере одного оптического световода, ориентированного в пространстве так, чтобы обеспечить формирование сил, обеспечивающих движение объекта в заданном направлении или фиксацию его в заданной области.

8. Способ по п.1или 2, отличающийся тем, что среда, в которой находятся объекты, является непоглощающей или слабопоглощающей, а необходимое поглощение в ней обеспечивается путем включения в состав среды поглощающих компонентов, поступающих в раствор дискретно или непрерывно.

9. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что в непоглощающую или слабопоглощающую среду рядом с объектом помещают дополнительный поглощающий излучение элемент или несколько одинаковых элементов в виде тонкой пленки или/и пластины, или/и микросферы, оптическое излучение фокусируют на этот или эти элементы, которые ориентированы в пространстве таким образом, чтобы возникающие силы действовали на объект и приводили его в движение в заданном направлении или удерживали в заданной зоне.

10. Способ по п.1или 2, отличающийся тем, что в качестве среды используется поглощающее излучение жидкости и/или газы, и/или смеси газов, и/или гели, и/или биологические среды, и/или твердые подложки с жидкой или газовой средой над их поверхностью.

11. Способ по п.1 или 2, отличающийся тем, что оптическое излучение фокусируют во внутренние полости биологических тканей, непосредственно в сами ткани и биоструктуры, включая различные сосуды и лимфоузлы, или внутрь отдельных клеток и осуществляют манипуляцию различными эндогенными структурами типа клеток, внутриклеточных элементов типа отдельных органелл, митохондрий, ядра, хромосом или экзогенных включений типа газовых пузырьков, различных химических соединений и лекарств, находящихся в свободном, и/или агрегированном и/или капсулированном состоянии или прикрепленным к различным микроносителям в виде микрокапсул, липосом, неметаллических и металлических микросфер, и/или различных флуоресцентных зондов, и/или фототермических проб в виде химических

соединений, различных металлических и неметаллических микрошариков и/или их различных комбинаций.

12. Способ по любому из пунктов 1-11, отличающийся тем, что манипуляция включает в себя равномерное или ускоренное движение одиночных объектов в заданном направлении, как от лазерного пучка, так и по направлению к нему, удерживание их в заданном положении, отделение объектов друг от друга или от подложки, или селективную сортировку и селекцию объектов с различными параметрами, такими как плотность, геометрические размеры, акустические и оптические свойства.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что сортировку объектов обеспечивают за счет создания наведенным оптическим излучением стоячих акустических волн в замкнутом объеме различной пространственной геометрии: цилиндрической, сферической, или форме параллелепипеда, куба, оптическую генерацию акустических волн осуществляют за счет поглощения оптического излучения в стенках, ограничивающих указанный объем, или в расположенной внутри этого объема среде, причем оптическое излучение может формироваться в виде одиночного пучка или периодической пространственной структуры, созданной в результате интерференционных или голографических эффектов, при этом параметры оптической и акустической периодических структур согласовывают между собой.

14. Способ по любому из пунктов 1-3, отличающийся тем, что оптическое излучение осуществляет нагрев поглощающей излучения жидкости на поверхности для случая сильного поглощения или в объеме для случая относительно слабопоглощающей жидкости, а выбором режима излучения и формы оптического пучка осуществляют направленную тепловую конвекцию, например, движение жидкости в радиальном направлении от оптического пучка круглой формы, движение к центру от расположенных по окружности отдельных оптических пучков различной формы, формирование кругового за счет кругового движения самих этих пучков, в результате чего объекты приходят в движение или наоборот их положение в центре стабилизируется за счет симметричного притока жидкости от периферии к центру, например, при использовании оптического пучка кольцевой геометрии.

15. Способ по одному из пунктов 1-3, отличающийся тем, что параметры сфокусированного оптического пучка, параметры среды согласовываются между собой и с параметрами частицы так, чтобы при облучении объекта на него действовали симметричные силы, которые при относительном движении оптического пучка и среды формируют асимметричные силы, заставляющие двигаться объект к фокусу пучка.

16. Способ по одному из пунктов 1-15, отличающийся тем, что используют непрерывное оптическое излучение, или непрерывное модулированное по интенсивности излучение в диапазоне частот от единиц Гц до единиц ГГц, или импульсное излучение с длительностью импульса от единиц секунд до 10^{-15} с.

17. Устройство для оптической манипуляции пространственным положением объектов в среде, включающее источник оптического излучения, оптическую систему, систему относительного пространственного перемещения объекта в среде, связанную с оптической системой и/или с передвижным столиком, на котором может находиться объект, отличающееся тем, источник излучения выполнен непрерывным и введен модулятор интенсивности излучения, связанный с этим источником, или источник излучения выполнен импульсным, оптическая система вместе с составляющими ее элементами и/или дополнительный оптический блок, расположенный после основной оптической системы, выполнены таким образом, чтобы обеспечить заданное распределение излучения в среде вблизи объекта и включают линзу или систему линз, и/или диафрагму, и/или пространственный фильтр, и/или голографические элементы, и/или дифракционные элементы, и/или интерференционные элементы, и/или один или нескольких гибких световодов, и/или оптические элементы, в том числе для пространственного сканирования светового пучка вокруг или объекта, длина волны оптического источника и оптические параметры и состав среды выбраны таким образом, чтобы обеспечить поглощение излучения в самой среде, временные и энергетические параметры оптического источника выбраны, исходя из условия обеспечения термических и/или акустических градиентов в среде около объекта, достаточных для его передвижения и/или пространственной фиксации в заданном объеме.

18. Устройство по п.17, отличающееся тем, что параметры основной оптической системы или дополнительного оптического блока выбраны таким образом, чтобы обеспечить в среде вблизи объекта распределение световой энергии в виде одиночного светового пятна, и/или узкой прямоугольной полосы, и/или дуги окружности, и/или в виде полусерпа, и/или в виде светового кольца вокруг объекта и/или в виде сплошного светового пятна с интенсивностью излучения, уменьшающейся к центру, и/или в виде светового кольца вокруг объекта, и/или в виде светового кольца, в центре которого имеется отдельное световое пятно, причем распределение энергии в них может быть непрерывным или дискретным, то есть состоящим из отдельных световых пятен и/или полосок, и/или полусерпов, дуг окружности.

19. Устройство по п.17, отличающийся тем, что оптическая система или дополнительный оптический блок выполнен в виде цилиндрической линзы и/или сфероцилиндрической линзы, и/или одной или нескольких оптических пластин с регулируемым углом наклона по отношению к оптической оси основной оптической системы.

20. Устройство по п.17, отличающееся тем, что между основной оптической системой или дополнительным оптическим блоком и объектом введены дополнительные оптические элементы, расположенные в среде рядом с объектом и представляющие собой оптически прозрачную для излучения пластину, или пластину с поглощающим покрытием на поверхности, обращенной к объекту, или аналогичную первой пластину с дополнительной поглощающей пленкой на указанной поверхности, или только одну поглощающую пленку, или поглощающие

микросферы, ориентированные по отношению к оптическому пучку и объекту так, чтобы возникающие при поглощении излучения на этих элементах силы были направлены по направлению к объекту, в частности, плоскости указанных пластин ориентированы перпендикулярно оптической оси оптической системы.

5 21. Устройство по п.17, отличающееся тем, что рядом с объектом размещены акустическая линза, ориентированная в пространстве так, что излучение попадает на входную поверхность этой линзы, фокус линзы совпадает с положением объекта, причем на входную или выходную поверхности линзы нанесены поглощающие покрытия, и дополнительно предусмотрен блок изменения частоты оптического воздействия, связанный с оптическим источником и/или блок
10 механического перемещения линзы, связанный с этой линзой.

22. Устройство по п.17, отличающееся тем, что отдельные акустические линзы объединены в линейку, оптическая система выполнена так, чтобы обеспечивать формирование несколько световых пучков, каждый из которых попадает на соответствующую линзу и введен блок фазовой задержки, соединенный с каждой из линз и источником излучения для
15 обеспечения работы линейки линз в режиме фазовой акустической антенны.

23. Устройство по п.17, отличающееся тем, что на пути оптического излучения введены дополнительные оптические элементы, выполненные в виде светоделительных пластинок и/или дифракционных элементов и/или световодов, ориентированных в пространстве так, чтобы обеспечить разделение основного светового пучка на несколько других, как минимум двух
20 световых пучков, которые ориентированы под углом относительно друг друга, величина которого лежит в диапазоне от 0 до 180° , например, пучки могут быть ориентированы перпендикулярно друг другу или навстречу друг другу, причем в последнем случае пучки могут располагаться как соосно, так и их оптические оси могут параллельно смещены друг относительно друга, и положение фокусов может совпадать, лежать в одной плоскости или быть
25 смещенным вдоль оптической оси относительно друг друга.

24. Устройство по п.17 или 23, отличающееся тем, что параметры дополнительных оптических элементов выбраны таким образом, чтобы обеспечить в среде около объекта трехмерное распределение энергии в виде одиночного цилиндра и/или вогнутой линзы, и/или сферы с объектом внутри этой сферы, и/или двух пересекающихся цилиндрических пучков с
30 объектом внутри области их пересечения, и/или периодических пространственных решеток с шагом от единиц микрон до нескольких миллиметров.

25. Устройство по п.17 или 24, отличающееся тем, что для создания необходимого объемного пространственного распределения излучения вблизи объекта введены дополнительные источники оптического излучения с независимыми основными оптическими
35 системами и дополнительными оптическими блоками.

26. Устройство по любому из пунктов 17-20, отличающееся тем, что введена дополнительно трубка с оптическими прозрачными стенками и средой внутри, в которой

располагается объект, а оптическая система обеспечивает заданное распределение световой энергии внутри этой трубки при ориентации оси оптического пучка вдоль или перпендикулярно оси указанной трубки, включая плоскую геометрию одного светового пучка, плоскость которого ориентирована перпендикулярно оси указанной трубки и/или двух плоских пучков, между которыми находится объект, и/или цилиндрическую геометрию оптического пучка.

27. Устройство по п.17, отличающееся тем, что введен модулятор, соединенный с дополнительным оптическим блоком, этот блок выполнен таким образом, чтобы обеспечить цилиндрическую геометрию светового пучка с поперечным сечением в виде кольца и независимой центральной частью, модулятор выполнен таким образом, чтобы обеспечить модуляцию интенсивности центральной части светового пучка, независимо от модуляции периферической кольцевой части.

28. Устройство по п.15 или 26 отличающееся тем, что оптическое волокно фиксируется в пространстве с помощью дополнительного держателя так, чтобы конец волокна находился вблизи объекта, или вблизи оптической трубки с объектом, или помещалось внутрь эндоскопического элемента, причем в самом держателе предусмотрено дополнительное устройство для передвижения держателя вместе с волокном в любом заданном направлении, например так, чтобы волокно перемещалось соосно вдоль внутри трубки или эндоскопа.

29. Устройство по п.28, отличающееся тем, что на торец волокна нанесено поглощающее покрытие и/или на нем зафиксирован поглощающий излучение наконечник, и/или торец волокна имеет вогнутую поверхность и/или на указанной вогнутой поверхности нанесено поглощающее излучение покрытие и/или к торцу волокна пристыковывается акустическая линза с поглощающим покрытием на входной плоской поверхности или на выходной вогнутой поверхности.

30. Устройство по п.17, отличающееся тем, что введены микроскопические покровные стекла, располагаемые на передвижном столике, между которыми находится среда с образцом, в качестве оптической системы используется схема инвертного микроскопа, а для прецизионного управления передвижным столиком введена система типа джойстика.

31. Устройство по любому из пунктов 17-30, отличающееся тем, что оптическая система обеспечивает световое распределение энергии около объекта, которое частично соприкасается с объектом в одной или одновременно нескольких пограничных зонах, включая касание по всему периметру объекта.

32. Устройство по любому из пунктов 17-31, отличающееся тем, что введен один или несколько дополнительных блоков подачи потоков поглощающих добавок в область облучения, в которых обеспечивается как дискретная, так и непрерывная подача этих потоков, включая использование аэрозольного потока, указанный блок или блоки имеют различную ориентацию по отношению к оптическому пучку, обеспечивая в том числе соосное и перпендикулярное

направление указанных потоков относительно оси оптического пучка и различную пространственную геометрию этих потоков от цилиндрической до плоской.

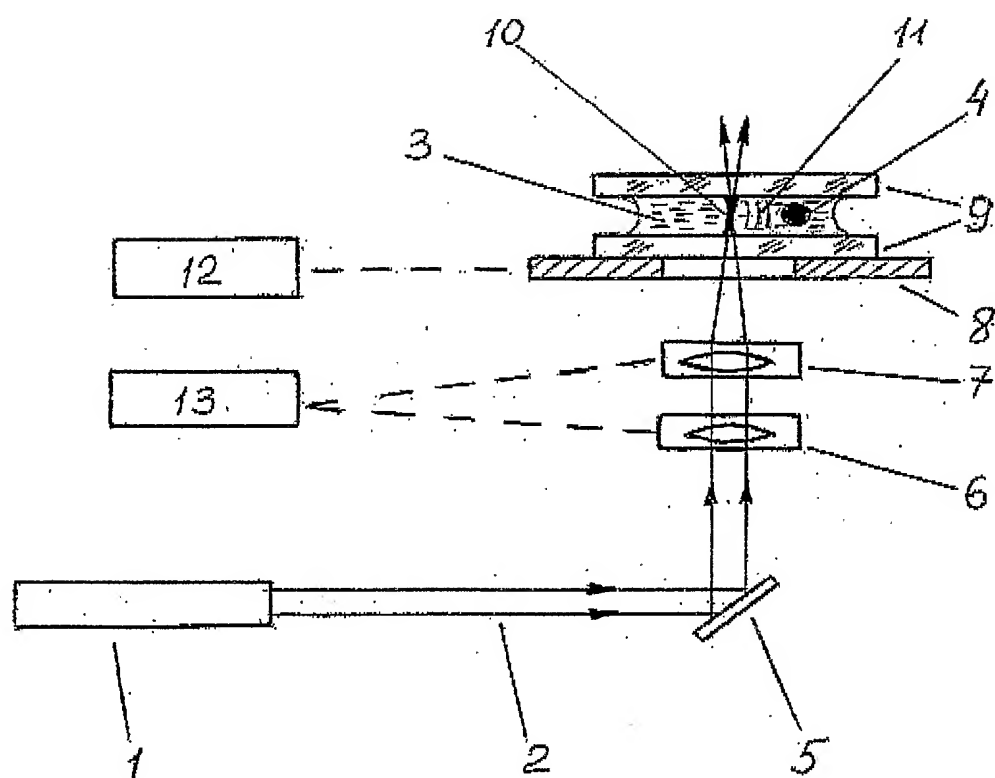
33. Устройство по п.17, отличающееся тем, что оптическая система обеспечивает заданное распределение излучения в среде, соприкасающейся с поверхностью твердых подложек различной природы, включая полупроводниковые или оптические элементы, а объекты размещают на поверхности этих элементов.

34. Устройство по любому из пунктов 17-33, отличающееся тем, что в качестве источника излучения используют лазер, работающий в непрерывном режиме, и вводят дополнительно модулятор для обеспечения модуляции мощности в диапазоне частот от единиц Гц до единиц ГГц.

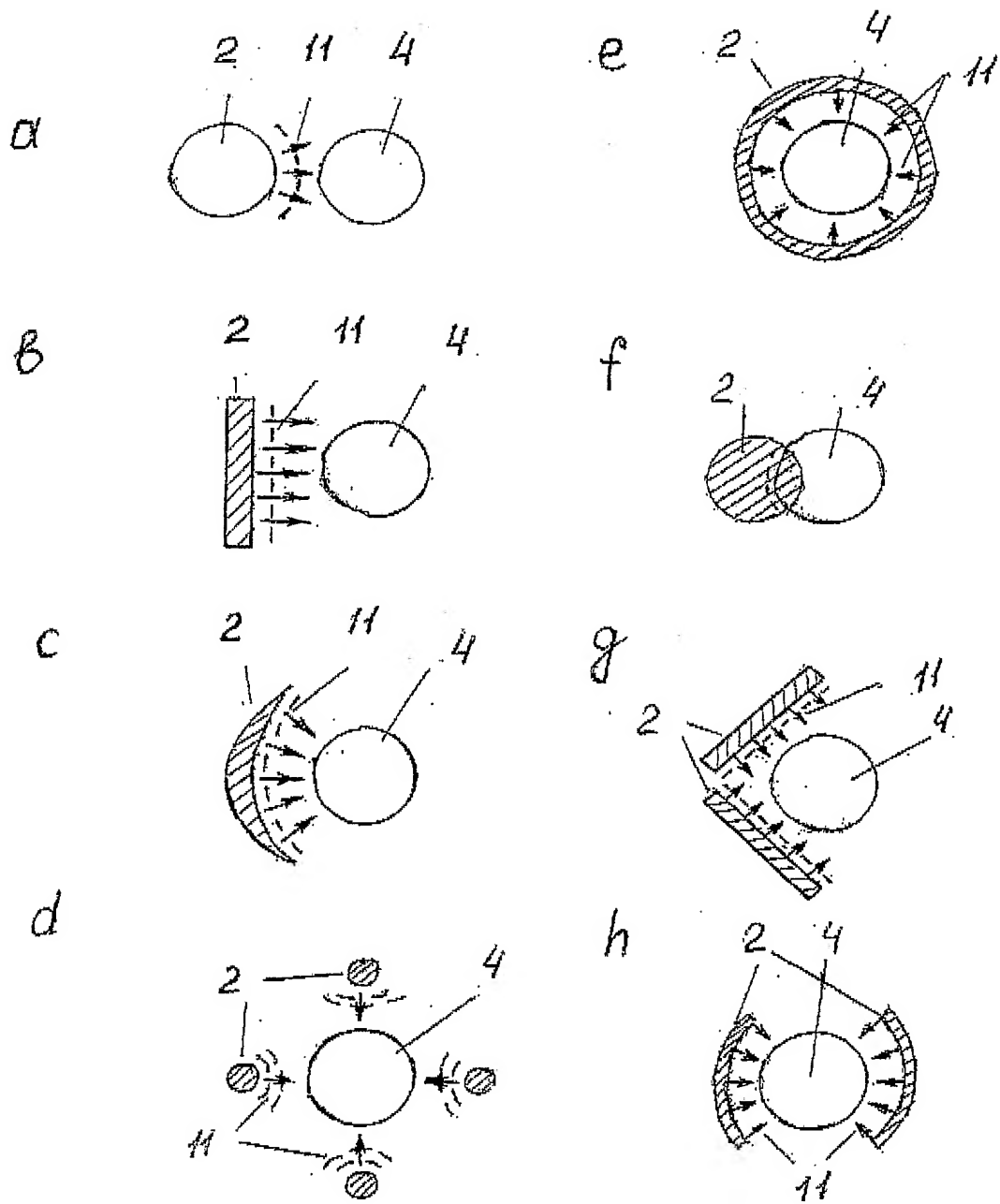
35. Устройство по любому из пунктов 17-33, отличающееся тем, что в качестве источника излучения используют источник импульсного излучения с длительностью импульса от 10^0 сек до 10^{-15} сек и вводится дополнительный блок, соединенный с этим источником и обеспечивающий режим повторения отдельных импульсов в диапазоне от единиц Гц до сотен МГц.

36. Устройство по любому из пунктов 17-35, отличающееся тем, что в качестве источников излучения могут использоваться газовые, твердотельные, полупроводниковые лазеры и лазеры на красителях, включая импульсный азотный лазер, полупроводниковые лазеры в ближнем инфракрасном диапазоне, неодимовый лазер(первая и вторая гармоника), лазер на сапфире, эрбиевый, рубиновый и гольмиевый лазеры, лазер на углекислом газе.

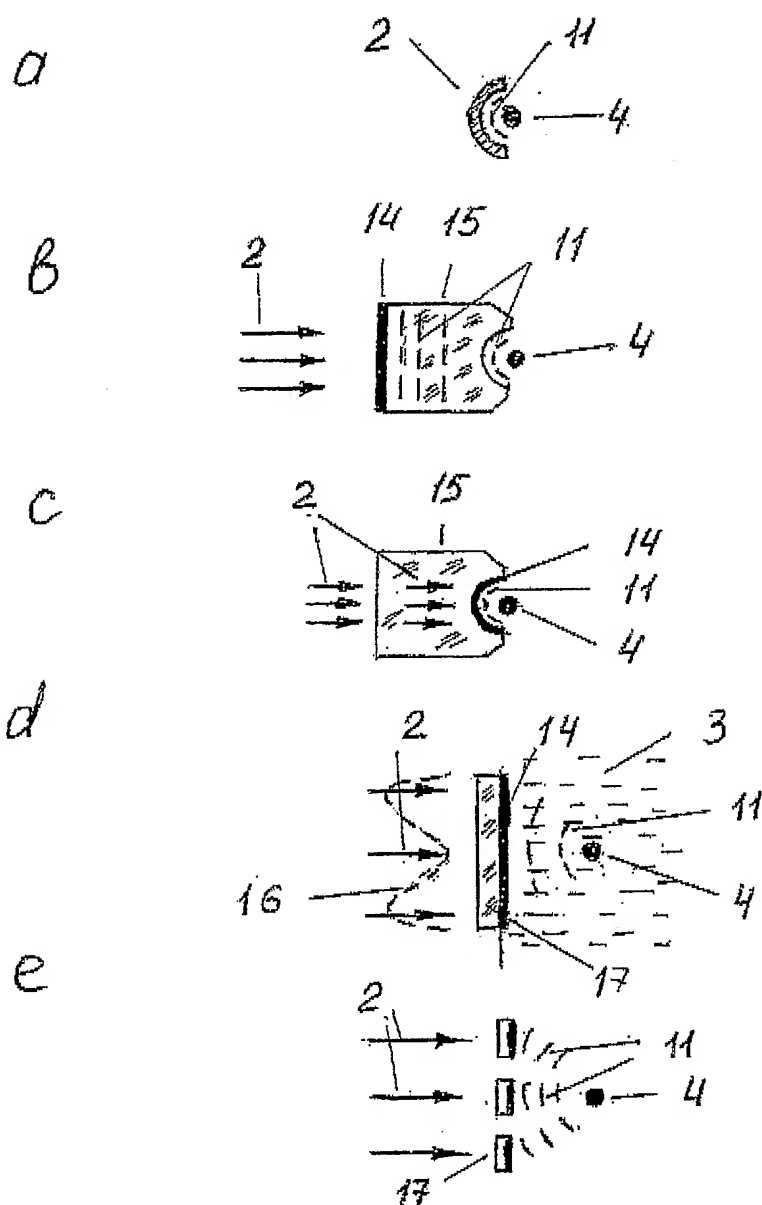
37. Устройство по любому из пунктов 17-35, отличающееся тем, что среда содержится в контейнере с одной или несколькими прозрачными стенками, выполненном в виде чашки, покровного стекла, стакана, оптической трубки с внутренним сечением различной формы: цилиндрической, квадратной или прямоугольной, а оптическое излучение направляют перпендикулярно оптической оси трубки или вдоль ее оси.



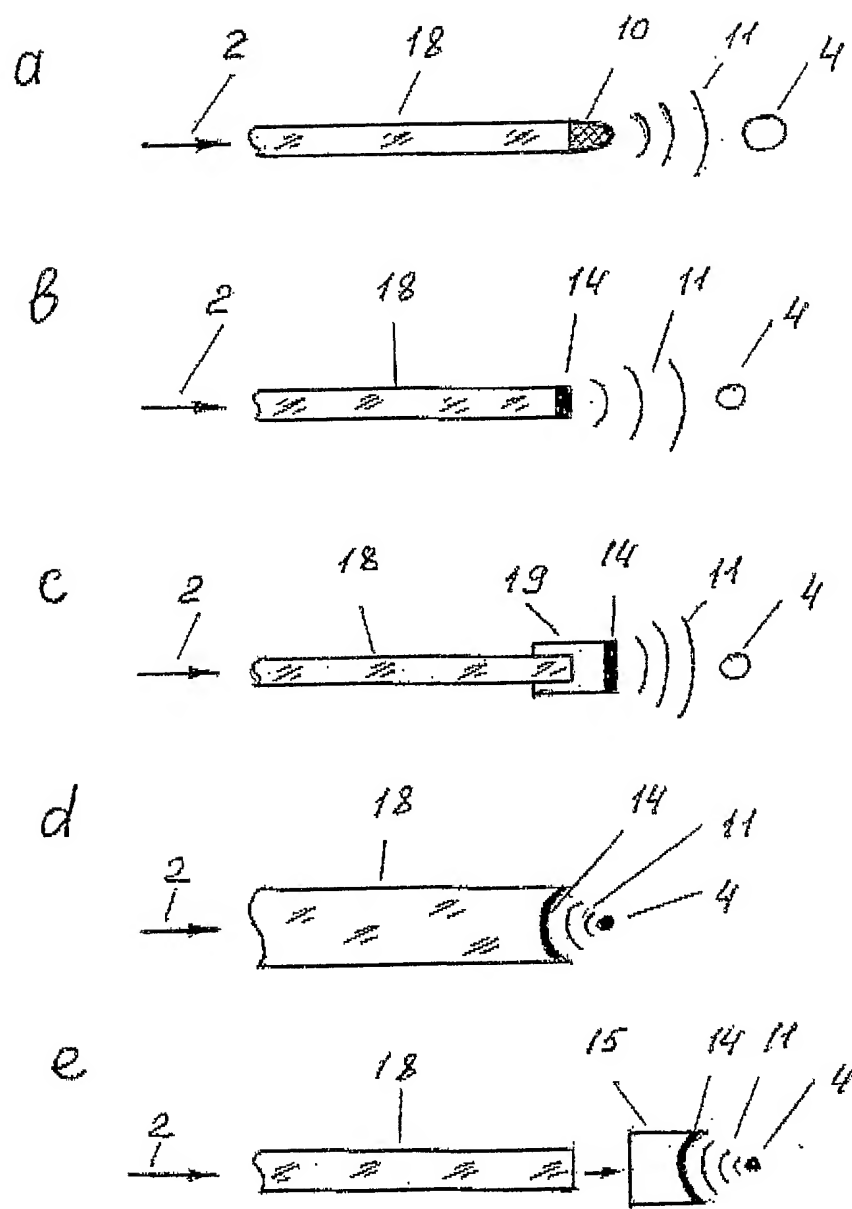
Фиг. 1



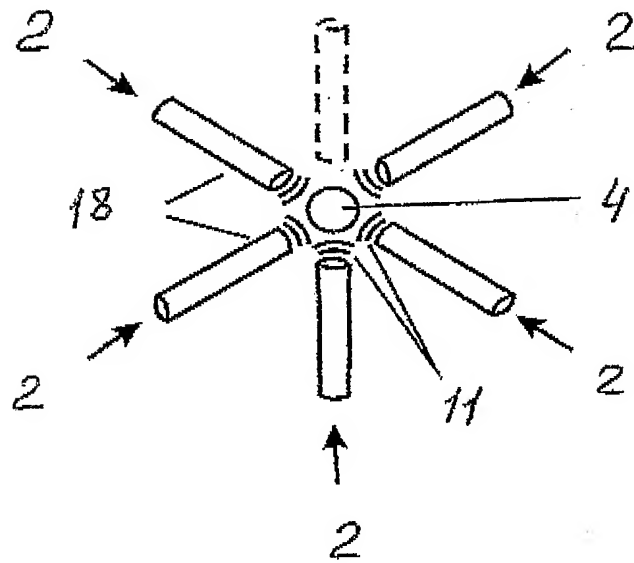
Фиг. 2



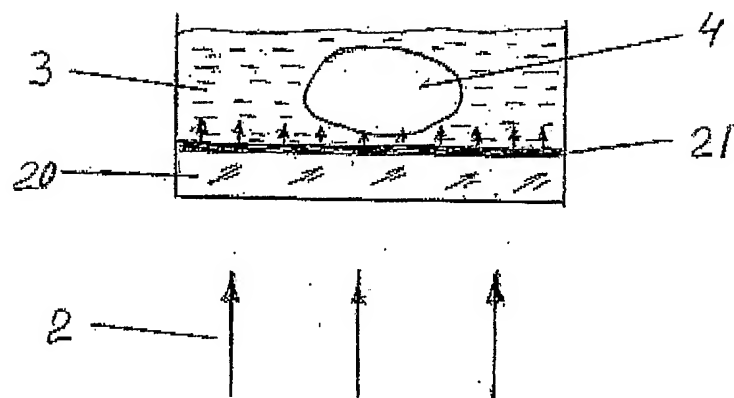
Фиг. 3



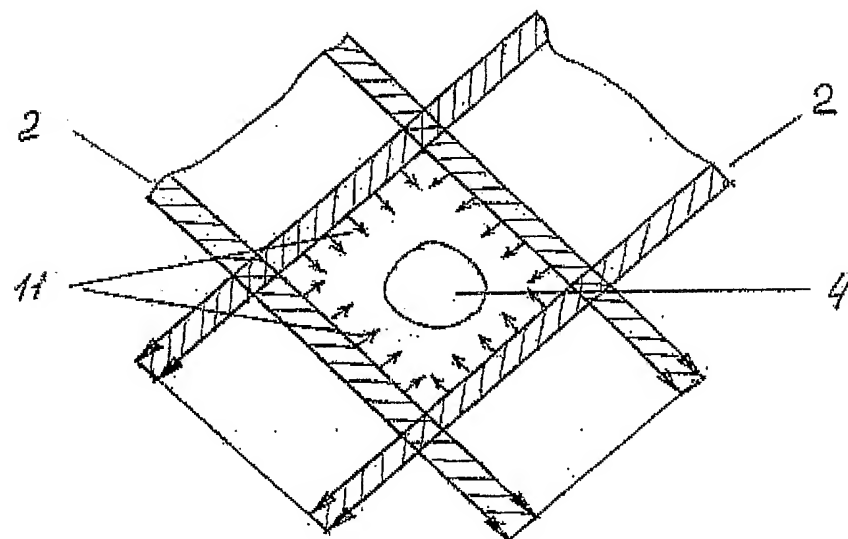
Фиг. 4



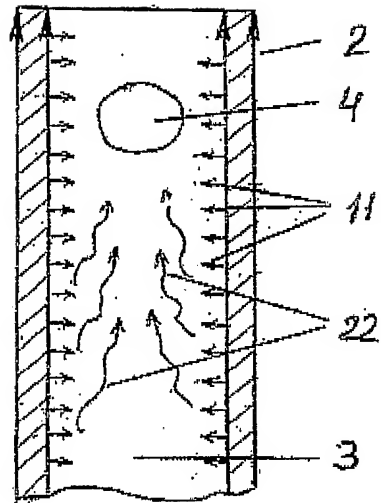
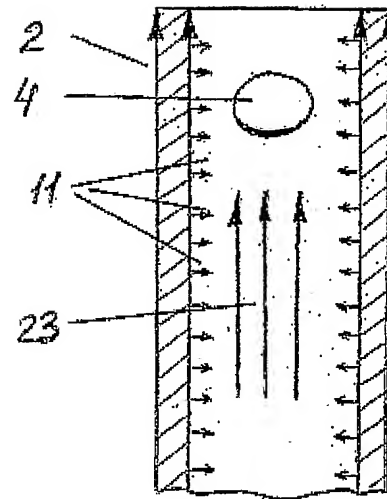
Фиг. 5



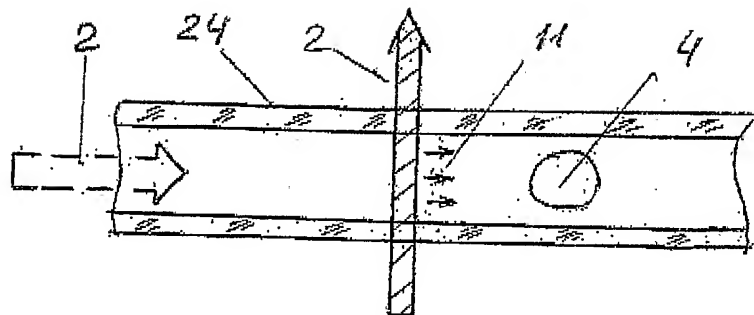
Фиг. 6



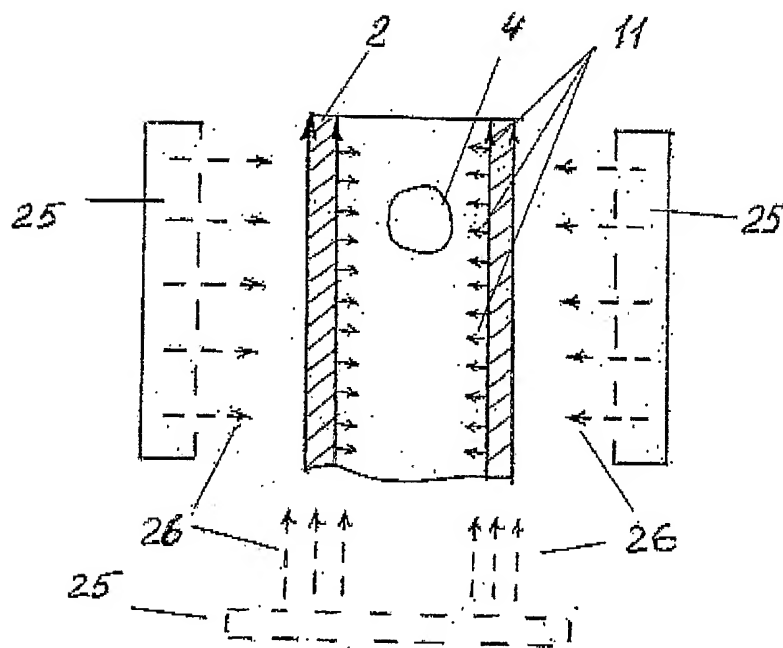
Фиг. 7

a*б*

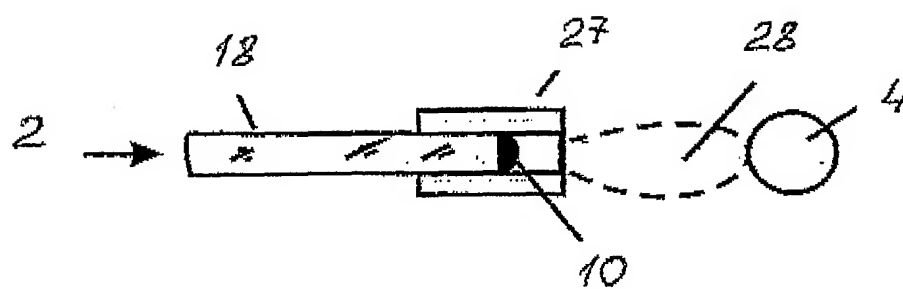
Фиг. 8



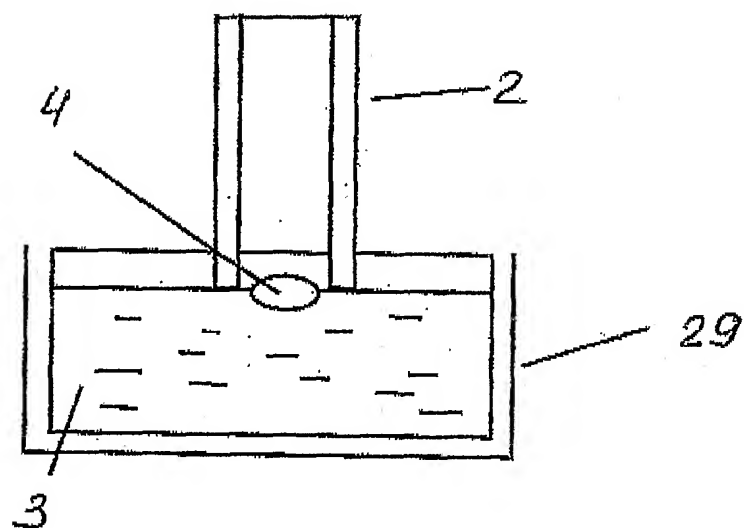
Фиг. 9



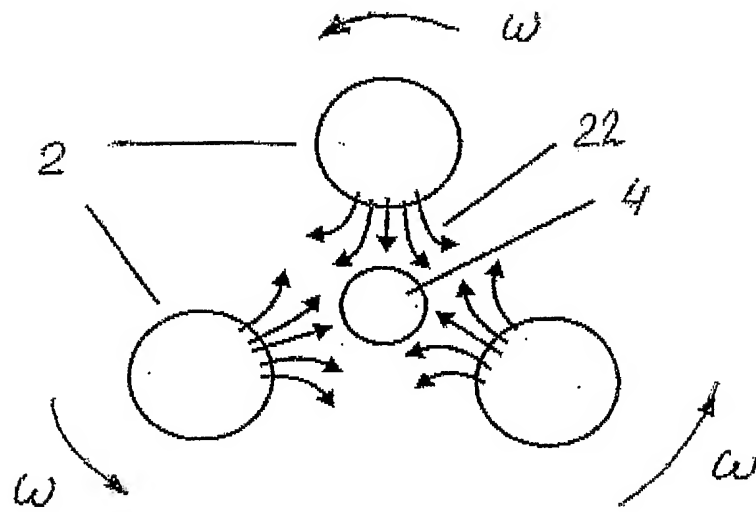
Фиг. 10



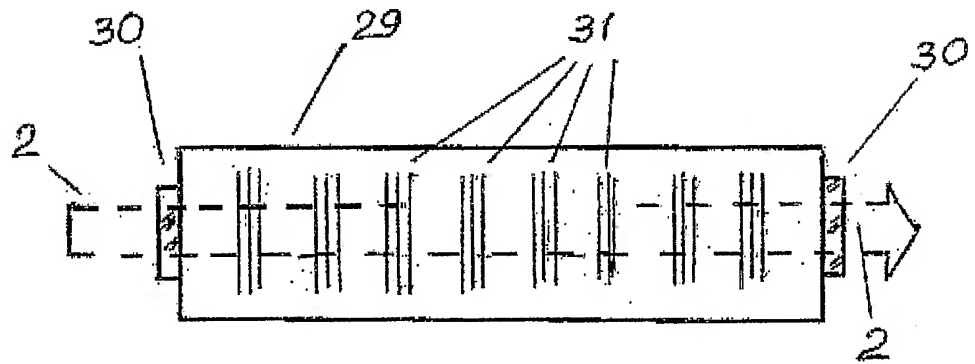
Фиг. 11



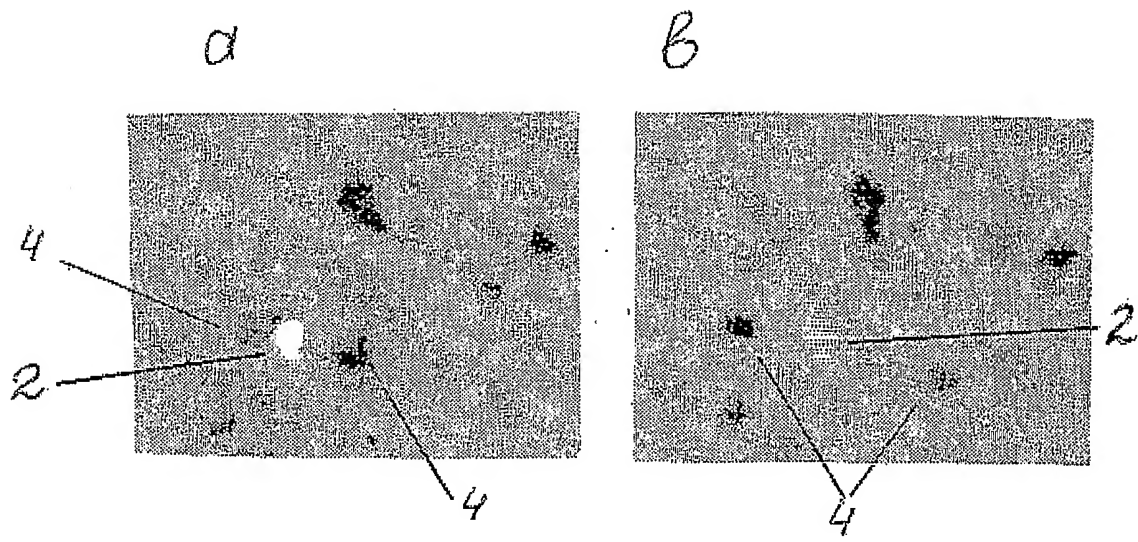
Фиг. 12



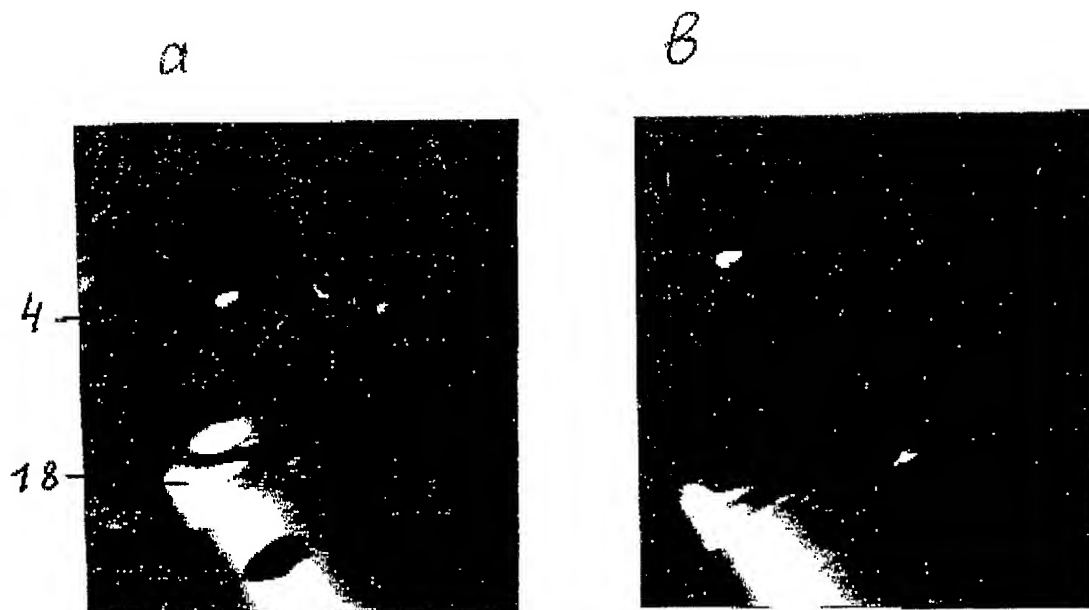
Фиг. 13



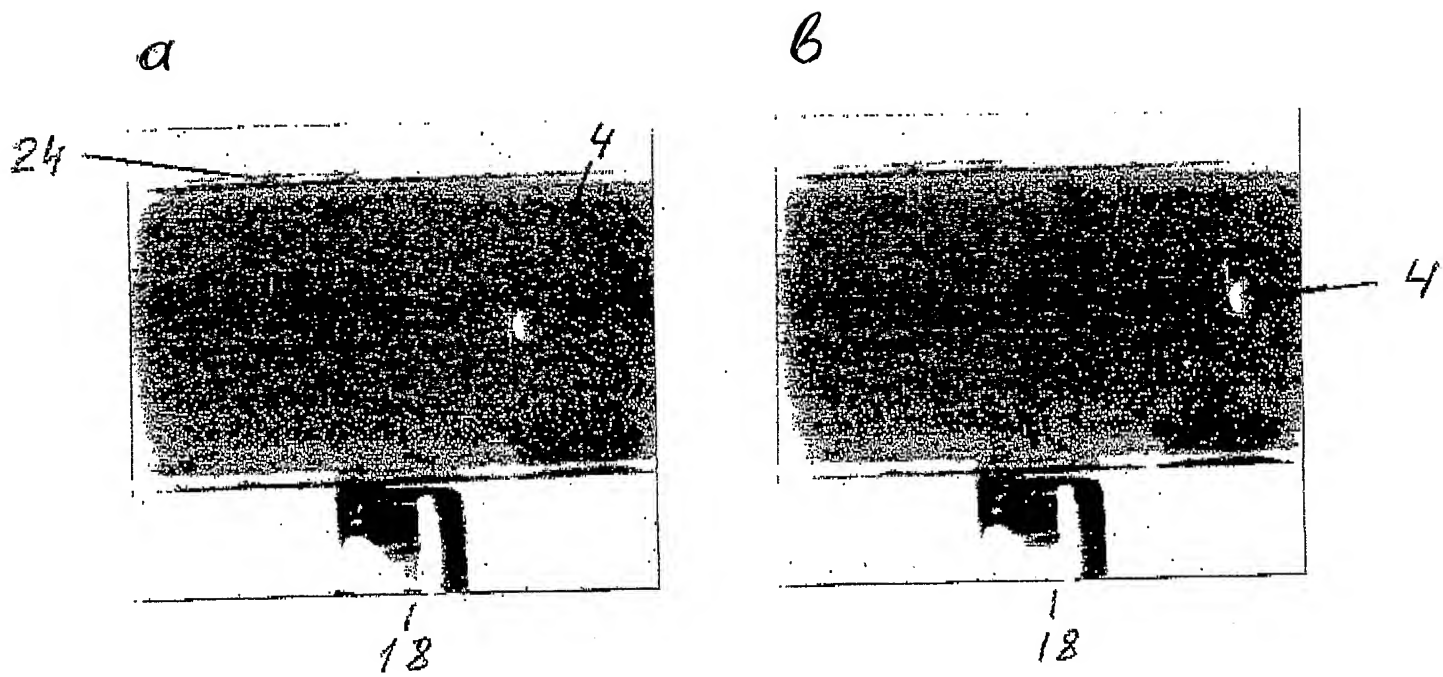
Фиг. 14



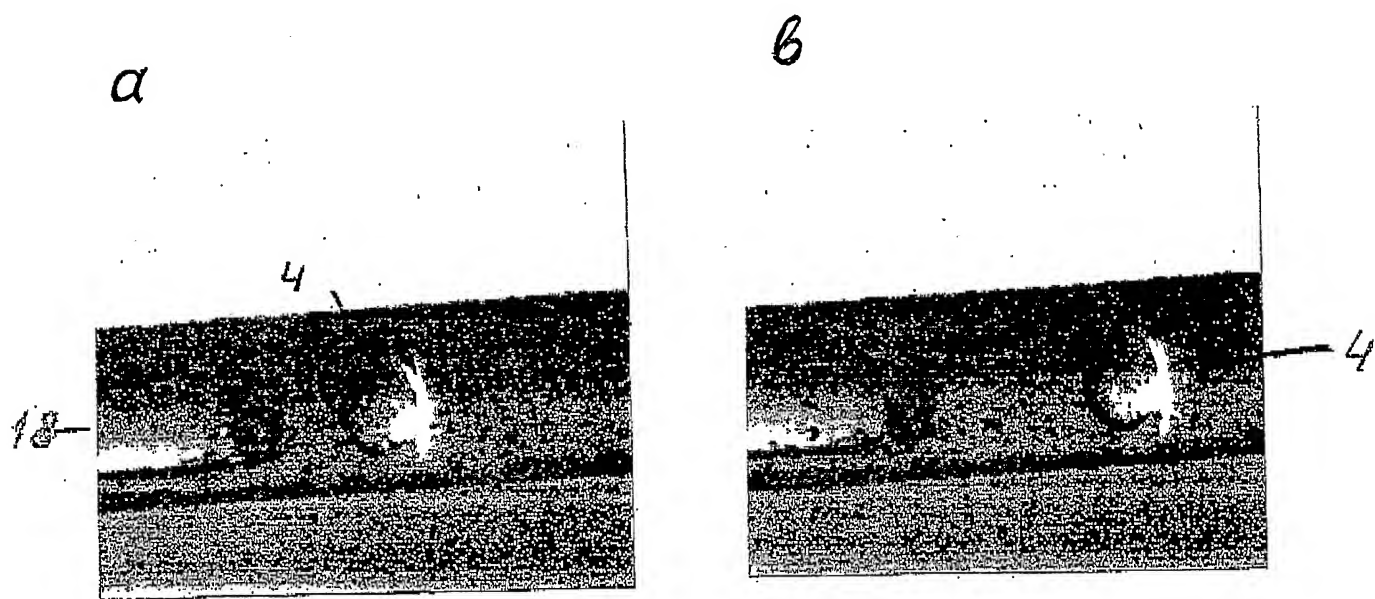
Фиг. 15



Фиг. 16

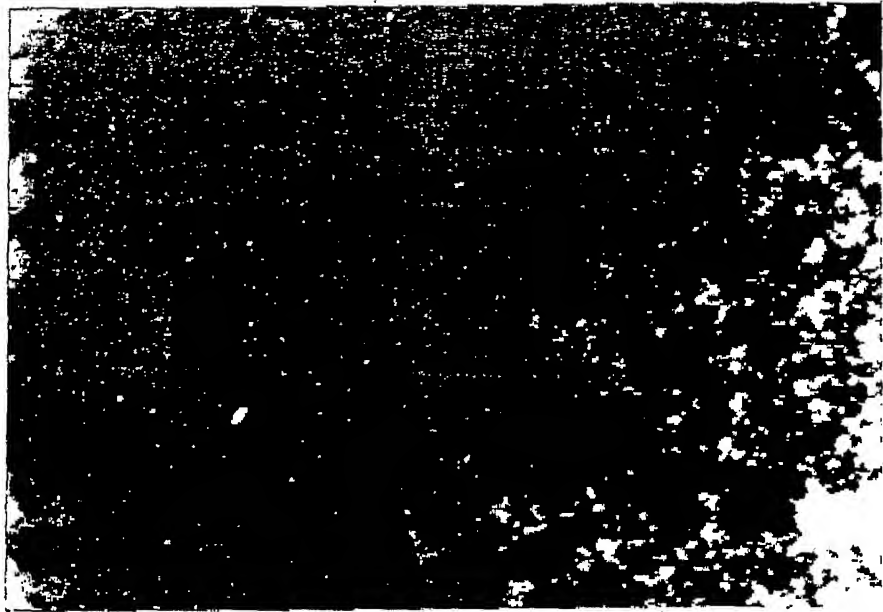


Фиг. 17



Фиг. 18

a



b



Фиг. 19